ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

DR. EDWIN KLEBS,
PROF. DER PATHOLOG. ANATOMIE IN PRAG.

DR. B. NAUNYN,
PROF. DER MEDIC. KLINIK IN KÖNIGSBERG.

DR. O. SCHMIEDEBERG,
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG.

ZEHNTER BAND.

MIT 42 HOLZSCHNITTEN UND 8 TAFELN.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1879.

Inhalt des zehnten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 18. December 1878).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 25. Februar 1879).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 15. Mai 1879).

GENERAL-REGISTER

ZUM

ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

BAND I—X.

I. ORIGINAL-ARBEITEN.

II. MITARBEITER.

Die in Klammern eingeschlossenen Ziffern bezeichnen Besprechungen.

I.

Ueber die Einwirkung von defibrinirtem Blute auf Glykogenlösungen.

Von

R. Boehm und F. A. Hoffmann
in Dorpat.

Im VII. Bande dieses Archivs haben wir mitgetheilt, dass nach Injection grösserer Mengen von in Wasser gelöstem Glykogen in die Venen eines lebenden Thieres im Harn sowie auch im Blute neben wechselnden Mengen von Traubenzucker ein dem Achroodextrin Brücke's sehr ähnliches Kohlehydrat nachgewiesen werden kann. Dieses Factum legt die Vermuthung nahe, dass das Glykogen im Organismus eine ähnliche Spaltung erleidet, wie sie neuerdings bei der Einwirkung von Fermenten auf Stärke (Musculus) und Glykogen (Nasse) angenommen wird. Unsere bisherigen Beobachtungen lassen uns aber noch nichts darüber aussagen, ob man die nach der Injection von Glykogen ins circulirende Blut eintretende Umwandlung ins Blut oder in die Gewebe zu verlegen hat. Wir hatten ferner beobachtet, dass intravenöse Injectionen von Glykogen regelmässig eine reichliche Ausscheidung von gelöstem Blutfarbstoff im Harn bedingen. Auch ausserhalb des Körpers wird frisches defibrinirtes Blut, das man mit Glykogenlösungen vermischt, sofort lackfarben, genau als ob man es mit dem gleichen Volumen destillirten Wassers versetzt hätte. Zuckerlösungen lassen wie Salzlösungen die Blutkörperchen unverändert, und das Blut behält seine Deckfarbe. Das bezeichnete Verhalten des Glykogens muss offenbar unter denjenigen Punkten mit angeführt werden, welche dafür sprechen, dass das Glykogen in Wasser im strengeren Sinne nicht gelöst wird, dass es sich vielmehr darin nur sehr fein mechanisch vertheilt.

Es ist bekanntlich von Tiegel[1]) nachgewiesen worden, dass

1) Eine Fermentwirkung des Blutes. Pflüger's Archiv. Bd. X.

defibrinirtes Blut sehr lebhaft saccharificirend auf gelöstes Glykogen einwirkt, wenn die Bedingungen für Zerstörung resp. Auflösung von rothen Blutkörperchen gegeben sind, dass diese Saccharification nur während des Vorgangs der Auflösung der Blutelemente stattfindet und dass kein Zucker gebildet wird, wenn man durch Zusatz von geeigneten Salzlösungen die Zerstörung der Blutkörperchen verhindert. Von einem neben dem Zucker hierbei entstehenden zweiten Kohlehydrat konnte Tiegel nichts bemerken, da er sich zum Nachweis des Glykogens nur der Jodreaction bediente und quantitative Bestimmungen nicht ausführte. Nach den früher gemachten Erfahrungen schien es uns mehr als wahrscheinlich, dass auch bei der Einwirkung von defibrinirtem Blute auf Glykogenlösungen nicht nur Zucker sondern auch ein anderes Derivat des Glykogens entstehen werde. Wir gaben uns anfangs sogar der Hoffnung hin, dass auch hier Achroodextrin neben Zucker auftrete und es uns auf diesem einfacheren Wege gelingen werde, grössere Mengen dieses Kohlehydrats rein darzustellen. Es bot sich so vielleicht auch eine Gelegenheit, den Process der Spaltung oder Umwandlung des Glykogens extra corpus unter wesentlich einfacheren Versuchsbedingungen verfolgen zu können. Wenn auch zweifellos die im normalen Ablauf des Lebens im Blute und in den Geweben sich vollziehenden Umwandlungen der Kohlehydrate mit einer derartigen Versuchsanordnung sich nicht entfernt decken, so dürfte doch durch das sorgfältige Studium einer solchen Reaction der späteren Erkenntniss des physiologischen Verhaltens wirksam vorgearbeitet werden. Zudem verlangt auch die Beobachtung des Verhaltens der Kohlehydrate in überlebenden Organen mit Hülfe der künstlichen Blutdurchleitung, eine Methode von der man neue Aufschlüsse über wichtige Details des Kohlehydratstoffwechsels erwarten darf, dringend die Erledigung derartiger Vorfragen.

Wir setzten uns daher die Aufgabe: 1. den neben Traubenzucker bei der Einwirkung von defibrinirtem Blut auf Glykogen eventuell auftretenden Abkömmling des Glykogens zu isoliren und seine Eigenschaften festzustellen, 2. zu ermitteln, in welchen quantitativen Verhältnissen unter wechselnden Versuchsbedingungen das Glykogen vom defibrinirten Blute saccharificirt wird.

Die oben ausgesprochene Vermuthung, dass bei der Einwirkung von Blut auf Glykogenlösungen neben Zucker noch ein zweites Kohlehydrat gebildet werde, hat sich schon beim ersten in dieser Richtung angestellten Versuche als richtig erwiesen. Das durch Enteiweissen mit Essigsäure erhaltene Filtrat des Blut-Glykogengemisches

gab zwar mit Jod keine Farbenreaction mehr, enthielt aber neben Zucker grosse Mengen eines stark rechts drehenden durch Alkohol fällbaren Körpers. Behufs Reindarstellung desselben digerirt man eine Lösung von ca. 2,0 Grm. reinem Leberglykogen in 50—100 C.-Ctm. Wasser mit 70—100 Grm. frischen defibrinirten Hundeblutes eine Stunde lang bei 40° C. im Wasserbade. Hierauf giesst man das ganze Gemisch in eine bereit gehaltene grössere Porzellanschale mit kochendem Wasser, setzt vorsichtig Essigsäure bis zu ganz schwach saurer Reaction hinzu und kocht einige Minuten, bis die Coagula sich gut abgesetzt haben. Sodann wird filtrirt und das fein im Porzellanmörser zerquetschte Coagulum noch ca. 2—3 mal mit kochendem Wasser extrahirt. Die vereinigten Decocte engt man auf dem kochenden Wasserbade auf ein Volum von 25—50 C.-Ctm. ein, spült den Rückstand mit möglichst wenig Wasser in ein Becherglas und lässt erkalten. Behufs Entfernung der ins wässrige Blutextract mit übergegangenen stickstoffhaltigen Substanzen wird dasselbe mit Salzsäure und Jodkalium-Jodquecksilberlösung versetzt, so lange noch ein deutlicher Niederschlag entsteht. Man wartet, bis sich der Niederschlag gut abgesetzt hat und filtrirt dann.

Aus dem klaren, schwach gelb gefärbten Filtrat erhält man das gesuchte Kohlehydrat durch Ausfällen mit Alkohol. Dabei ist indessen einige Vorsicht vonnöthen. Versetzt man wie bei der Darstellung des gemeinen Glykogens die Flüssigkeit sogleich mit dem 2—3fachen Volumen absoluten Alkohols, so entsteht entweder nur eine milchige Trübung, oder aber es wird eine sehr stark mit Zucker verunreinigte Masse ausgeschieden. Man giesst daher den Alkohol vorsichtig nur solange in die Flüssigkeit, bis ein beim Umrühren nicht mehr sich auflösender grobflockiger weisser Niederschlag entsteht. Hierauf überlässt man das Ganze mindestens 24 Stunden lang sich selbst. In dieser Zeit scheidet sich das Kohlehydrat in Form einer blendend weissen wachsartig zähen und klebrigen Masse am Boden und an den Wänden des Gefässes ab und haftet so fest daran, dass man die überstehende klare Flüssigkeit bequem abgiessen kann.

Behufs weiterer Reinigung bringt man die ausgeschiedenen Massen in einen Porzellanmörser und knetet sie längere Zeit gründlich mit öfters erneuten Mengen 70° Alkohol, wodurch Spuren anhaftenden Zuckers und Jodkalium-Jodquecksilber beseitigt werden. Zuletzt zerreibt man die teigartige Substanz mit absolutem Alkohol, wobei sie sich rasch und leicht in ein weisses Pulver verwandelt, das, wenn es ganz zuckerfrei ist, ohne zu zerfliessen oder zusammen zu backen, bei 110° C. getrocknet werden kann.

Aus der vom ersten Niederschlag abgegossenen Flüssigkeit kann man durch erneuten Alkoholzusatz noch 2—3 mal erhebliche Mengen des Kohlehydrats zur Abscheidung bringen. Während aber das erste Präcipitat leicht zuckerfrei erhalten wird, gelingt dies bei den späteren Fällungen nur schwer oder häufig gar nicht mehr.

Wir haben deshalb zur Reindarstellung des Körpers immer nur das erste Präcipitat verwendet.

Unter keiner Bedingung gelang es uns, das Kohlehydrat vollständig aus seiner wässrigen Lösung auszufällen. Auch nach 4—5-maliger fractionirter Fällung bleiben erhebliche Mengen in Lösung. Dies beruht wohl hauptsächlich auf der gleichzeitigen Anwesenheit von Traubenzucker. Nur so lange das dextrinartige Kohlehydrat neben dem Zucker in relativ sehr concentrirtem Zustande vorhanden ist, fällt es auf Alkoholzusatz nahezu zuckerfrei und flockig aus. Je grösser der relative Zuckergehalt durch Ausscheidung des Kohlehydrats wird, desto mehr wird zunächst bei den späteren Fällungen Zucker mitgerissen und desto spärlicher erfolgt zuletzt die Ausscheidung des vom Zucker offenbar in Lösung gehaltenen dextrinartigen Stoffes. Es stimmt dieses Verhalten vollständig mit dem der aus Stärke durch Einwirkung von Fermenten oder Säuren gewonnenen Dextrine überein. Möglichst starke Concentration und möglichst geringer Alkoholzusatz sind also die günstigsten Bedingungen für eine reichliche Ausbeute an zuckerfreier Substanz. Da sich der in wasserhaltigem Alkohol wachsartig zähe Körper nur auskneten, nicht aber wie das Glykogen auf dem Filter auswaschen lässt, so ist er auch nicht bis zu dem Grade aschenfrei zu erhalten wie das reine Glykogen, zumal da bei der Fällung des stark concentrirten Blutextractes auch durch relativ geringe Alkoholvolumina immer Mineralbestandtheile mit niedergerissen werden. Nochmaliges Auflösen in Wasser und Fällen mit wenig Alkohol verringert indessen den Aschengehalt in befriedigender Weise.

Das so gewonnene Kohlehydrat ist völlig weiss, amorph geschmacklos, in Wasser leicht in allen Verhältnissen löslich und in concentrirter Lösung schwach opalisirend. Jodzusatz erzeugt keine Färbung, alkalische Kupferoxydlösung wird auch nach langem Kochen nicht reducirt, beim Kochen mit Kalilauge tritt keine Gelbfärbung ein. Einwirkung von verdünnten Säuren in der Wärme führt den Körper in Traubenzucker über. Die Ebene des polarisirten Lichtes wird in demselben Grade wie durch Glykogen nach Rechts gedreht $\alpha j = + 226$.

Wir haben es demnach hier mit einem Derivat des Glykogens

zu thun, das nur sehr wenig und zwar in dem Verhalten zu Jodlösungen und der geringeren Opalescenz von der Muttersubstanz abweicht, und wie später gezeigt werden soll, auch in der procentischen Elementarzusammensetzung mit derselben übereinstimmt. Mit dem nach Injection von Glykogenlösungen ins circulirende Blut im Harn ausgeschiedenen Achroodextrin ist es nicht identisch und unterscheidet sich von demselben durch das stärkere Circumpolarisationsvermögen, die deutlich wahrnehmbare Opalescenz und die fehlende Kalireaction. Wir werden dieses Kohlehydrat in der Folge als Achrooglykogen bezeichnen.

Im lebenden Organismus, wo das Glykogen ausser mit dem Blute auch noch mit den verschiedenen Geweben in Berührung kommt, wird also offenbar eine tiefergreifende Veränderung des Glykogens bewirkt als bei der einfachen Einwirkung von defibrinirtem Blute extra corpus, denn das Achroodextrin ist nach allen seinen Eigenschaften weiter von dem genuinen Glykogen entfernt als das Achrooglykogen.

Wir haben nun ferner gefunden, dass das genuine Glykogen eine noch geringere Veränderung erfährt, wenn man anstatt einer wässrigen eine Lösung von Glykogen in $^3/_4$ proc. Kochsalzlösung der Digestion mit defibrinirtem Blute unterwirft. Dadurch wird bekanntlich die Auflösung der rothen Blutkörperchen verhütet, das Blut behält seine Deckfarbe, und es findet wie Tiegel (a. a. O.) zuerst gezeigt hat, keine nachweisbare Saccharification des Glykogens statt. Trotzdem verliert auch hier das genuine Glykogen einige seiner charakteristischen Eigenschaften und wird in einen Stoff übergeführt, der zwischen Achroo- und Normal-Glykogen, aber dem ersteren viel näher als letzterem steht. Auch diesem Derivat fehlt die charakteristische Jodreaction, doch werden seine Lösungen durch Jodzusatz etwas satter gelb gefärbt als destillirtes Wasser. Die Gelbfärbung verschwindet beim gelinden Erwärmen und stellt sich nach dem Abkühlen wieder ein. Wir wollen dieses Glykogen daher der Kürze halber Xanthoglykogen benennen. In seinem physikalischen Verhalten steht es dem Glykogen durch starke Opalescenz und gleiches Circumpolarisationsvermögen, den dextrinartigen Körpern aber insofern nahe als es auf Alkoholzusatz aus wässriger Lösung nicht mehlig sondern in wachsartig klebrigen Massen gefällt wird.

Da bei der letztgenannten Verwandlung des Glykogens in Xanthoglykogen keine Spur Zucker entsteht, das Xanthoglykogen aber von dem Achrooglykogen, bei dessen Bildung nebenher eine reichliche Saccharification stattfindet, kaum verschieden ist, so darf man offenbar aus dem gleichzeitigen Auftreten von Zucker und einem der

anderen zur Dextringruppe gehörigen Derivate des Glykogens noch lange nicht folgern, dass eine Spaltung des Glykogenmolecüls stattgefunden hat. Es scheint uns vielmehr das geschilderte Verhalten eher gegen als für Spaltungsvorgänge im Sinne von Musculus zu sprechen.

Wir hatten uns ferner die Aufgabe gestellt, zu ermitteln, in welchen Mengenverhältnissen bei der Einwirkung des defibrinirten Blutes aus dem Glykogen unter variirten Versuchsbedingungen Zucker gebildet wird. Es wurde dabei folgender Weg eingeschlagen. Eine bestimmte Menge (ca. 2,0 Grm.) reinen, bei 110° C. bis zur Gewichtsconstanz getrockneten Glykogens wurde genau abgewogen, in einem Glaskolben in Wasser aufgelöst und der Kolben mit der fertigen Lösung gewogen. Zu der Glykogenlösung gossen wir sodann defibrinirtes Blut und wogen hierauf das Ganze abermals, um die Gewichtsmenge des zugesetzten Blutes zu ermitteln. In einer Probe des zum Versuche verwendeten Blutes wurde nach der bekannten Methode der Zuckergehalt durch Titrirung bestimmt. Die Glykogen-Blutmischung digerirten wir eine bestimmte Zeit lang bei 40° C. im Wasserbade, enteiweissten durch Kochen mit Wasser und wenig Essigsäure und extrahirten die Gerinnsel bis zur Erschöpfung der Kohlehydrate, wozu 4maliges Auskochen sich als genügend erwies. Die gesammelten Decocte wurden auf ein Volum von 200—300 C.-Ctm. auf dem Wasserbade möglichst rasch eingeengt, das Volum nach dem Erkalten genau festgestellt und die Flüssigkeit in zwei Portionen getheilt. Die erste Portion verarbeiteten wir sofort auf Zucker, nachdem durch Kochen mit 3 Vol. 95° Alkohols Reste von Eiweiss entfernt worden waren. Durch einfache Berechnung erhielten wir so die Menge des durch Einwirkung des Blutes aus dem Glykogen gebildeten Zuckers. (Von der durch die Titrirung erhaltenen Zuckermenge musste natürlich der im Blute selbst von vornherein vorhandene Zucker in Abzug gebracht werden.) Die zweite Portion des eingeengten Blutextractes wurde mit Wasser etwas verdünnt, mit verdünnter Salzsäure versetzt und 6 Stunden lang mit Rückflusskühler auf dem kochenden Wasserbade erhitzt. Nach Ablauf dieses Zeitraums, der zur völligen Ueberführung des Achrooglykogens in Zucker unumgänglich nöthig ist, liessen wir erkalten, stumpften die Säure durch Zusatz von Kali bis zur schwach sauren Reaction ab, filtrirten von wenig flockig ausgeschiedenem Eiweiss ab und stellten den Zuckergehalt durch Titrirung mit Fehling'scher Lösung fest. Die Titrirung musste nun sämmtlichen dem angewandten Glykogen entsprechenden + dem im Blute vorhandenen Zucker ergeben und aus

der Vergleichung mit der vorausgehenden Titrirung erfuhr man dann, wie viel bei der Digestion aus dem Glykogen Zucker und Achroo-glykogen entstanden war. Die im Nachstehenden mitgetheilten Daten zeigen, dass die Methode befriedigend genaue Resultate gibt. Ein unvermeidlicher Fehler liegt darin, dass bei längerer Digestion von Zucker mit Blut immer etwas Zucker durch Zersetzung verloren geht. Um von der Grösse dieses Fehlers eine annähernde Vorstellung zu erhalten, haben wir folgenden Versuch angestellt:

60,2 Grm. defibrinirten Blutes, dessen Zuckergehalt durch Titrirung einer Menge von 19,316 Grm. (165,0 C.-Ctm. Decoct, wovon 22,0 C.-Ctm. F. L. reduciren) sich auf 0,19 pCt. bezifferte, werden mit einer Lösung von 1,635 Grm. reinen Traubenzuckers in 37,0 C.-Ctm. Wasser 1 Stunde lang bei 40° C. digerirt. (Das Blut behielt seine Deckfarbe.) Nach Beendigung der Digestion erhält man durch Extraction der Gerinnsel 570,0 C.-Ctm. wasserhelles Decoct, wovon 16,6 C.-Ctm. 10 C.-Ctm. F. L. reduciren. Demnach enthält das Decoct noch 1,696 Grm. Zucker. Vorhanden waren:

1. Blutzucker entsprechend 0,19 pCt. in 60,2 Grm. Blut	0,100 Grm.
2. Zusatz von Traubenzucker	1,635 „
	1,735 „
Nach der Digestion gefunden	1,696 „
Also Verlust von	0,039 „

oder 2,3 pCt. des Gesammtzuckers.

Es stellte sich nun zunächst sehr bald heraus, dass eine totale Ueberführung des Glykogens in Zucker durch Digestion mit defibrinirtem Blute nicht zu erreichen ist. Dies hoffen wir durch nachfolgende Versuche anschaulich zu machen.

1. 22/XI. 77. Einem grossen Jagdhunde werden ca. 500,0 Grm. Blut aus der Art. carot. sinistr. abgelassen. Das durch Schlagen defibrinirte Blut wird durch Leinwand filtrirt.

a) 35,078 Grm. werden sofort auf Zucker verarbeitet; es werden darin 0,11 pCt. Zucker gefunden. (Von 174,0 C.-Ctm. Decoct reduciren 21,0 C.-Ctm. 1 C.-Ctm. F. L.)

b) 68,0 Grm. Blut werden mit einer Lösung von 2,0 Grm. Glykogen in 81 C.-Ctm. Wasser 1 Stunde lang bei 40° C. digerirt, dann enteiweisst und mit kochendem Wasser extrahirt. Man erhält 1100,0 C.-Ctm. Decoct, von welchen 1000,0 auf 310,0 C.-Ctm. eingeengt werden; davon werden wiederum

α) 20,0 C.-Ctm. direct auf Zucker verarbeitet. Nach dem Enteiweissen durch Kochen mit 3 Vol. Alkohol erhält man 100,0 C.-Ctm.; davon 22,0 C.-Ctm. = 2,0 C.-Ctm. F. L., also in 100,0, resp. 20,0 0,045 Grm., im ganzen Decoct

0,7667 Grm. Zucker.

β) 25,0 C.-Ctm. wurden 6 Stunden im Rückflusskühler nach Zusatz von 15 Tropfen HCl und 90,0 C.-Ctm. Wasser gekocht.

Nach dem Neutralisiren beträgt das Volumen der Flüssigkeit 65,0

C.-Ctm. Davon werden 25,0 wieder auf 100,0 verdünnt. Es reduciren 22,5 C.-Ctm. 3 C.-Ctm. F. L., also in 100,0 resp. 25,0 = 0,066, in 65,0 resp. 25,0 = 0,171, im ganzen Decocte **2,33** Grm. Zucker.

Bilanz des Versuches.

Es waren in der Mischung von Anfang an vorhanden Zucker:

2,0 Grm. Glykogen =	2,222	Grm. Z.
Blutzucker	0,075	„ „
	2,297	„ „

Nach dem Digeriren ergab die Titrirung	0,7667	Grm. Z.
Davon ab der Blutzucker	0,075	„ „
Bleiben	**0,6917**	„ „

welche durch Saccharification von Glykogen entstanden sind.

Nach dem Kochen mit Salzsäure sind vorhanden 2,330 Grm. Zucker, also neu entstanden **1,56** Grm.

Nach der Berechnung mussten vorhanden sein im Ganzen 2,297 Grm., gefunden **2,33** Grm., also 0,033 Grm. zu viel (1,3 pCt.).

Aus den 2,0 Grm. Glykogen waren sonach entstanden:

a) durch Digestion mit Blut	0,691	Grm. Z.
b) durch Kochen mit HCl .	1,565	„ „
Zusammen:	2,256	„ „

woraus sich ergeben würde, dass von 100,0 Grm. Glykogen

30,0 Zucker,
70,0 Achrooglykogen

durch Einwirkung des Blutes gebildet werden.

Nachdem wir bei zwei anderen in der gleichen Weise angestellten Versuchen, die wir der Raumersparniss halber nicht in extenso mittheilen, annähernd das gleiche Verhältniss, nämlich einmal 36 pCt. Zucker und 64 pCt. Achrooglykogen, das andere Mal 32 pCt. Zucker und 68 pCt. Achrooglykogen gefunden hatten, also beiläufig immer 1 : 2, fragte es sich zunächst, ob man nicht vielleicht dadurch eine reichlichere, eventuell auch vollständige Saccharification des Glykogens erzielen könnte, dass man grössere Blutmengen die gleiche Zeit lang auf Glykogen einwirken liesse, also die Concentration des Glykogen-Blutgemisches zu Ungunsten des ersteren veränderte. In diesem Sinne wurde der folgende Versuch angestellt.

2. a) 16,21 Grm. defibrinirten Hundeblutes enthalten **0,19** pCt. Zucker (von 200,0 Decoct reduciren 31,3 C.-Ctm. 1 C.-Ctm. F. L.).

b) Von demselben Blute werden 144,4 Grm. mit 2,0 Grm. Glykogen in 170 C.-Ctm. Wasser 1 Stunde lang bei 40 ° C. digerirt. Man erhält daraus 1910 C.-Ctm. Decoct. Davon werden sofort

α) 100,0 C.-Ctm. mit 3 Vol. Alkohol gekocht, nach dem Verjagen des Alkohols wieder auf 100,0 C.-Ctm. verdünnt und titrirt. Es reduciren 30,0 C.-Ctm. 3 C.-Ctm. F. L., also in 100,0 C.-Ctm. 0,05 Grm., im ganzen Decoct von 1910 C.-Ctm. **0,955** Grm. Zucker.

β) 1810,0 C.-Ctm. des Decocts werden auf 335,0 C.-Ctm. eingeengt;

davon 50,0 C.-Ctm. 6 Stunden im Rückflusskühler mit HCl gekocht. Nach dem Neutralisiren wird die Flüssigkeit auf 200,0 C.-Ctm. verdünnt; davon reduciren 28,6 C.-Ctm. 10 C.-Ctm. F. L.; es sind also in 200,0 resp. 50,0 = 0,3496 Grm., im ganzen Decoct

2,471 Grm. Zucker.

Bilanz des Versuches:

Zu Anfang waren vorhanden:

2,0 Grm. Glykogen	= 2,222	Grm.	Z.
In 144,0 Grm. Blut	. 0,273	„	„
Zusammen	. 2,495	„	„
Zuletzt gefunden .	. 2,471	„	„
Also ein Verlust von	. 0,024	„	„

oder **1** pCt.

Durch Digestion entstanden:

0,682 Grm. oder **31,1** pCt. Zucker

und daher **68,9** pCt. Achrooglykogen.

Dieser Versuch zeigt deutlich genug, dass auch durch die 2½- bis 3fache Menge Blut aus einer bestimmten Menge Glykogen keine grössere Zuckermenge gebildet wird, und es wird hierdurch schon ziemlich wahrscheinlich gemacht, dass die Saccharification des Glykogens über das Maximum von ca. 30 pCt. nicht hinaus geht. Um diese Annahme vertreten zu können, mussten wir indessen noch Versuche anstellen, wo wir die Digestion länger als eine Stunde fortsetzten. Das Resultat dieser Variation der Versuchsanordnung gibt nachstehendes Protokoll wieder:

3. a) 29,84 Grm. Hundeblut enthalten **0,20** pCt. Zucker (von 338,0 C.-Ctm. Decoct reduciren 27,3 C.-Ctm. 1 C.-Ctm. F. L.).

b) Von demselben Blute werden 69,1 Grm. mit einer Lösung von 1,9914 Grm. Glykogen **2 Stunden** lang digerirt. Daraus erhält man 2170 C.-Ctm. Decoct. Davon reduciren:

α) 30,4 C.-Ctm. 2 C.-Ctm. F. L., also sind im Gesammtdecoct von 2170 C.-Ctm.

0,7131 Grm. Zucker.

β) 1960,0 C.-Ctm. Decoct werden auf 263,0 C.-Ctm. eingeengt, davon 50,0 C.-Ctm. 6 Stunden lang mit HCl im Rückflusskühler gekocht, neutralisirt und auf 100,0 C.-Ctm. verdünnt. Es reduciren 12,7 C.-Ctm. 10 C.-Ctm. F. L., also enthalten 100,0 resp. 50 0,3936 Grm. 263,0 resp. 1960 2,0703 Grm., das ganze Decoct aber **2,291** Grm. Zucker.

Bilanz des Versuches.

Im Anfang waren vorhanden:

1. 1,9914 Grm. Glykogen	= 2,2104	Grm.	Z.
2. Blutzucker	. 0,1430	„	„
	2,3534	„	„
Zuletzt gefunden	. 2,291	„	„
Also Verlust von	. 0,06	„	„

oder **2** pCt.

Durch Digestion waren entstanden 0,577 Grm. oder 25 pCt. Zucker.
Durch Kochen mit Salzsäure waren neu entstanden 1,578 Grm. Zucker = 68 pCt.

Trotz zweistündiger Digestion hat sich im vorstehenden Versuche nicht mehr Zucker gebildet als in den Experimenten, wo die Digestion nur eine Stunde dauerte. Es fanden sich nur 25 pCt. Diese auffallend niedrige Zahl ist indessen jedenfalls durch den bei der längeren Digestion entstandenen relativ bedeutenderen Zuckerverlust bedingt. Wenn wir den Betrag dieses Verlustes, der ja offenbar nur den bei der Digestion gebildeten Zucker treffen konnte, zu der durch die Titrirung nach der Digestion gefundenen Zuckermenge addiren, so stellt sich auch in diesem Versuche wieder annähernd das gleiche Verhältniss von 29 pCt. Zucker zu 31 pCt. Achroöglykogen heraus.

Es war endlich noch durch den Versuch zu entscheiden, wie sich die Verhältnisse gestalten, wenn die Einwirkung des Blutes auf die Glykogenlösung nur so lange fortgesetzt wird, bis kein normales Glykogen mehr in der Flüssigkeit nachzuweisen ist. Hierüber gibt folgender Versuch Aufschluss.

4. a) 16,14 Grm. Hundeblut enthalten 0,21 pCt. Zucker (240,0 Decoct, wovon 34,5 C.-Ctm. 1 C.-Ctm. F. L. reduciren).

b) 90,45 Grm. von dem gleichen Blute werden mit einer Lösung von 1,9914 Grm. Glykogen 17 Minuten lang digerirt. (Eine kleine Probe der Mischung gibt nach dem Enteiweissen keine Jodreaction mehr.) Man erhält 1200,0 C.-Ctm. Decoct, wovon

α) 30,6 C.-Ctm. 3 C.-Ctm. F. L. reduciren. Das ganze Decoct enthält daher

0,5882 Grm. Zucker.

β) 1000,0 C.-Ctm. Decoct werden auf 213,0 C.-Ctm. eingeengt; davon 50,0 C.-Ctm. 6 Stunden mit HCl im Rückflusskühler gekocht, neutralisirt und auf 100,0 C.-Ctm. verdünnt enthalten 0,4504 Grm. Zucker, also im ganzen Decoct **2,3022** Grm. Zucker.

Aus dem 3. und 4. Decoct, welche nicht mit eingedampft worden waren, werden noch erhalten 0,064 Grm. Zucker.

Bilanz des Versuches.

Im Anfang vorhanden:

1. 1,9914 Grm. Glykogen = ...	2,2104	Grm. Z.
2. Blutzucker	0,189	„ „
Zusammen	2,3994	„ „
Zuletzt gefunden	2,3022	„ „
	0,064	„ „
Zusammen	2,3662	„ „

Also ein Verlust von 0,033 Grm. oder 1 pCt.

Nach der Digestion an Zucker vorhanden	0,5882	Grm.	Z.
	0,064	„	„
	0,6522	„	„
Davon ab Blutzucker	0,189	„	„
Bleiben	0,463	„	„

oder **19,0** pCt., sonach **81,0** pCt. Achrooglykogen.

Obwohl hier bereits sämmtliches Glykogen in Achrooglykogen übergegangen war, hatten sich nur 19 pCt. Zucker gebildet.

Wenn nun auch die von uns angewandte Methode mit zu grossen Fehlerquellen behaftet ist, um die quantitativen Verhältnisse der Saccharification auf Bruchtheile von Procenten genau feststellen zu können, so genügt sie unserer Ueberzeugung nach doch vollkommen um folgende Schlussfolgerungen zu stützen:

Bei der Einwirkung von defibrinirtem Blute auf Glykogenlösungen werden Achrooglykogen und Zucker gebildet. Während die Umwandlung des Glykogens in Achrooglykogen eine vollständige ist und in verhältnissmässig kurzer Zeit sich vollzieht, erreicht die Zuckerbildung erst innerhalb einer Stunde ihr Maximum, welches gegen 30 pCt. der dem angewandten Glykogen entsprechenden Zuckermenge beträgt. Durch grössere Mengen von Blut kann eben so wenig wie durch länger dauernde Einwirkung desselben eine ergiebigere, obige Zahl überschreitende Saccharification erzielt werden.

Das Ergebniss, dass sich immer nur eine beschränkte, ziemlich constante Menge Zucker hierbei bildet, würde entschieden sehr zu Gunsten einer Spaltung des Glykogenmoleculs sprechen, wenn sich nicht aus den übrigen Beobachtungen ergäbe, dass Achrooglykogenbildung und Saccharification unmöglich zusammenfallen können. Eine Spaltung wäre dann sicher erwiesen, wenn wir neben allmählich abnehmenden Mengen von normalem Glykogen Achrooglykogen und Zucker immer in dem gleichen quantitativen Verhältniss zu einander antreffen würden.

Die vorstehenden Beobachtungen namentlich aber die Bildung des Xanthoglykogens machen es uns wahrscheinlicher, dass die verschiedenen Glykogenderivate successive eines aus dem andern entstehen.

Die Erscheinung, dass die Zuckerbildung ein Maximum nicht überschreitet, könnte vielleicht dadurch erklärt werden, dass sobald das Gemisch einen bestimmten Procentgehalt an Zucker erreicht hat, dieser analog einer Salzlösung die weitere Bildung des Fermentes und somit auch die Saccharification unmöglich machte.

II.

Beiträge zur Kenntniss des Glykogens und seiner Derivate.

Von

R. Boehm und F. A. Hoffmann
in Dorpat.

In der vorausgehenden Abhandlung ist gezeigt worden, dass bei der Einwirkung von Blut aus dem Glykogen zwei verschiedene in charakteristischen Reactionen von der Muttersubstanz abweichende Derivate entstehen. Ein drittes Derivat wird nach der Injection von Glykogenlösungen ins circulirende Blut im Harn ausgeschieden. Dass bei der Behandlung des Glykogens mit verdünnten Säuren zunächst ein dextrinähnliches Kohlehydrat gebildet wird, hat schon früh Cl. Bernard nachgewiesen und neuerdings haben v. Vintschgau und M. J. Dietl [1]) als β-Glykogen einen Stoff beschrieben, welcher bei längerer Einwirkung von Kalilauge auf Glykogen entsteht. Dazu kommen endlich noch die unter dem Einfluss von Drüsenfermenten neben Zuckerarten aus dem Glykogen gebildeten Kohlehydrate, die nach den bis dato vorliegenden Angaben gleichfalls charakteristische Eigenschaften besitzen. Das aus den willkürlichen Muskeln dargestellte Glykogen hat man bisher für identisch mit dem Leberglykogen angesehen.

Es ist offenbar unmöglich, eine Vorstellung von der Bedeutung dieser verschiedenen Glykogenabkömmlinge zu gewinnen, so lange man sie nur nach wenigen relativ unwesentlichen Eigenschaften von einander unterscheidet.

Andererseits macht sich bei längerer Beschäftigung mit dem Gegenstande lebhaft das Bedürfniss geltend, die für die Unterscheidung des Glykogens maassgebenden Reactionen ihres unsicheren subjectiven Charakters zu entkleiden. Es ist ungemein misslich, den Grad der Opalescenz oder der Färbung, die auf Jodzusatz erfolgt,

1) Pflüger's Archiv. XVII. 2 u. 3.

einfach zu schätzen und darnach Unterscheidungen aufzustellen. Wir haben es daher versucht

1. durch die Elementaranalyse über die procentische Zusammensetzung der Hauptrepräsentanten der Glykogengruppe ins Reine zu kommen,

2. die physikalisch-chemischen Reactionen derselben durch eine exactere Methode festzustellen.

Ehe man aber an die Elementaranalyse gehen konnte, mussten alle Zweifel an der Reinheit der verwendeten Substanzen beseitigt werden. Auch das Normal-Leberglykogen und das Muskelglykogen mussten aufs Neue vorgenommen werden, da das letztere überhaupt bis dato chemisch noch nicht näher untersucht ist, die Analysen des ersteren aber aus der Zeit vor der Einführung der Brücke'schen Darstellungsmethode datiren. Neuerdings haben allerdings v. Vintschgau und Dietl (a. a. O.) nach Brücke's Methode gewonnenes Glykogen analysirt, aber keine näheren Daten über die einzelnen Analysen mitgetheilt.

Es schien uns ausserdem noch eine Vorfrage zu erledigen zu sein. Wenn man erwägt, wie leicht sich das Glykogen ausserhalb des Körpers verändert, wie neben Zucker immer auch noch andere Derivate auftreten, so muss man auch die Möglichkeit zugeben, dass post mortem in der Leber neben dem reichlich gebildeten Zucker andere Kohlehydratmodificationen auftreten. Man könnte so bei der Darstellung von Glykogen aus in der gewöhnlichen Weise dem todten Thiere entnommenen Lebern sehr leicht nicht reines Glykogen sondern ein Gemisch verschiedener Glykogene erhalten. Um dieser Eventualität auszuweichen und möglichst reines Glykogen zu erhalten, haben wir lebenden Katzen den Bauch über einer Schale mit kochendem Wasser aufgeschnitten, und so die Leber vor dem Beginne der postmortalen Zuckerbildung auf Glykogen verarbeitet. Das so gewonnene Glykogen wich aber in nichts von dem nach der gewöhnlichen Weise dargestellten ab, so dass wir uns auch für berechtigt hielten, einen grossen Vorrath von 60,0 Grm. reinen, beinahe ganz aschenfreien Glykogens, den wir aus der Leber eines Hundes gewonnen hatten, zur Analyse und zur Darstellung sämmtlicher zu analysirenden Glykogenderivate zu verwenden.

Von diesen wurden näher untersucht Achrooglykogen, Xanthoglykogen und Achroodextrin; ausserdem auch noch die durch Säurewirkung auf Glykogen entstehende Modification (thierisches Dextrin, Nasse, Glykogen-Dextrin, Kühne). Ueber die Darstellung dieser Körper ist anderorts schon das Erforderliche mitgetheilt worden.

Jede der zur Analyse bestimmten Substanzen wurde bei **110** ° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, wobei niemals Gelbfärbung oder Zerfliessen beobachtet wurde. Die Verbrennung geschah im Platinschiffchen mit vorgelegtem Kupferoxyd im Sauerstoffstrom.

Vom Normal-Leberglykogen liegen uns 5 Analysen vor, deren Ergebnisse wir beifolgend übersichtlich tabellarisch mittheilen.

I. Analysen des Normalglykogens.

	Angewandte Substanz lufttrocken in Grm.	Gewicht der Substanz nach dem Trocknen bei 110° C.	Gewichtsverlust durch Trocknen in pCt.	Kohlenstoff gefunden.	Wasserstoff gefunden.	Kohlenstoffgehalt in pCt.	Wasserstoffgehalt in pCt.
I	0,3693	0,3224	14,5	0,1417	0,0203	43,95	6,29
II	0,4033	0,3663	10,1	0,1617	0,0221	44,14	6,04
III	0,3293	0,2887	14,0	0,1268	0,0185	43,92	6,44
IV	?	0,2953	?	0,1299	0,0183	43,99	6,19
V	0,4088	0,3577	14,2	0,1576	0,0225	44,06	6,29

Hieraus entziffert sich die procentische Zusammensetzung des Normal-Glykogens auf

C 44,01
H 6,25
O 49,74
100,00

Kekulé[1]) hatte 1858 bei einer Analyse gefunden:

C 44,49
H 6,49 und

Gorup-Besanez[2]) 1861:

C 44,50
H 6,38
O 49,12

Während die beiden letztgenannten Analysen der Formel $C_6H_{10}O_5$ entsprechen, liesse sich die von uns gefundene Zusammensetzung durch die Formel

$11(C_6H_{10}O_5) + H_2O$ ausdrücken,
welche C 44,00
H 6,22 verlangt.

Drei Analysen des Achrooglykogens sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

1) Heidelberg. Jahrb. d. Literat. 51. Jahrg. I. S. 335. 1858.
2) Ann. d. Chem. u. Pharm. 118. 1861.

II. Analysen des Achrooglykogens.

	Angewandte Substanz lufttrocken in Grm.	Gewicht der Substanz nach dem Trocknen bei 110° C.	Gewichts-verlust durch Trocknen in pCt.	Kohlenstoff gefunden in Grm.	Wasserstoff gefunden in Grm.	Kohlenstoff-gehalt in pCt.	Wasserstoff-gehalt in pCt.	*Aschengehalt* der vom Gewicht der Substanz in Abzug zu bringen ist.
I	0,3963	0,3868	0,24*)	0,1682	0,0240	43,96	6,27	0,0042
II	0,2313	0,2233	0,35*)	0,0971	0,0141	43,98	6,39	0,0024
III	0,3545	0,3074	15,3	0,1348	0,0197	44,22	6,48	0,0028**)

*) Die Substanz war vor dem Erhitzen bei 110° C. längere Zeit im Exsiccator über Schwefelsäure aufbewahrt worden.

**) Die zu dieser Analyse verwendete Substanz stammte von einer anderen Darstellung; daher der verschiedene Aschengehalt.

Die procentische Zusammensetzung des Achrooglykogens berechnet sich aus vorstehenden 3 Analysen im Mittel auf

C	44,02
H	6,38
O	49,60
	100,00

und weicht so unerheblich von der des Normal-Glykogens ab, dass eine verschiedene procentische Zusammensetzung beider Körper nicht wohl angenommen werden kann.

Vom Achroodextrin, Muskelglykogen und Glykogendextrin haben wir nur je eine Analyse angestellt, nachdem es sich herausstellte, dass auch sie in ihrer procentischen Zusammensetzung nicht wesentlich vom Normal-Glykogen abweichen.

III. Analyse des Achroodextrins.

0,1912 Grm. nach dem Trocknen bei 110° C. 0,1673 Grm. mit 0,0007 Grm. Asche geben

0,0736 Grm. = 44,21 pCt. Kohlenstoff,
0,0110 Grm. = 6,62 pCt. Wasserstoff.

IV. Analyse des Glykogendextrins.

0,4705 Grm., nach dem Trocknen bei 110° C. 0,4218 Grm., aschenfrei, geben

0,1881 Grm. = 44,28 pCt. Kohlenstoff,
0,0269 Grm. = 6,33 pCt. Wasserstoff.

V. Analyse des Muskelglykogens.

0,3200 Grm., nach dem Trocknen bei 110° C. 0,3030 Grm., mit 0,006 Grm. Asche geben:

0,1325 Grm. = 43,83 pCt. Kohlenstoff,
0,01952 Grm. = 6,45 pCt. Wasserstoff.

Aus den mitgetheilten analytischen Daten geht zur Genüge hervor, dass bei den verschiedenen Processen, welche die äusseren Eigenschaften des Glykogens mehr oder weniger verändern, tiefergreifende chemische Veränderungen, wenigstens solche der procentischen Zusammensetzung nicht stattfinden. Es muss dahingestellt bleiben und kann erst auf Grund der Erkenntniss der Molecularstructur der Kohlehydrate ermittelt werden, ob den auffallenden Veränderungen des physikalischen Verhaltens des Glykogens vielleicht Veränderungen der chemischen Constitution entsprechen.

Wir haben zum Schluss nur noch kurz über die Resultate unserer Bemühungen zu referiren, die Verschiedenheiten der Glykogenmodificationen mit Hülfe einer exacteren Methode festzustellen. Das Verhalten im Polarisationsapparat kann zunächst nur dazu dienen, die verschiedenen Körper in grössere Unterabtheilungen zu bringen. Eine Verschiedenheit im Rotationsvermögen kommt allen denjenigen Derivaten nicht zu, für welche wir die Bezeichnung Glykogen beibehalten haben. Sie alle stimmen mit dem Normal-Glykogen in dieser Beziehung überein. Nur das Achroodextrin zeigt ein von diesem abweichendes Drehungsvermögen, weshalb wir es auch in die Dextringruppe einzureihen vorschlagen.

Die von uns untersuchten Glieder der Glykogengruppe variiren nun hauptsächlich in der Stärke der Opalescenz ihrer Lösungen und in ihrem Verhalten gegen Jodlösungen. Mit Hülfe des Vierordt'schen Spectralapparats lässt sich nun sowohl der Grad der Opalescenz als auch der Färbung durch Jod in Zahlen ausdrücken. Dieser schöne Apparat gestattet bekanntlich das Spectrum einer beliebigen Flüssigkeit direct mit dem normalen Spectrum derselben Lichtquelle zu vergleichen und ausserdem das Verhalten isolirter Abtheilungen des Spectrums zu untersuchen. Mit Hülfe von Vorrichtungen, durch welche die Weite der Spalte für die übereinander liegenden beiden Spectra verändert und zugleich gemessen werden kann, lässt sich in Zahlen feststellen, um wie viel das Licht in Folge des Durchgangs durch die zu untersuchende Flüssigkeit abgeschwächt wird.

Bei der Untersuchung unserer mehr oder weniger opalescirenden Kohlehydratlösungen zeigte es sich zunächst, dass auch bei der stärksten Opalescenz und einer Concentration von 2 pCt. nur in den blauen und violetten Bezirken des Spectrums eine messbare Abschwächung der Lichtintensität stattfindet. Wir isolirten daher mit Hülfe der beiden Schieber am Ocular den Spectralbezirk im Blau von 102,25 bis 110,0 (gewöhnliche Scala). Es wurde durch eine grössere Zahl von Ablesungen festgestellt um wie viel man die Weite des Spaltes

für das normale Vergleichsspectrum verringern musste, um die gleiche Helligkeitsnüance von Blau zu erhalten, wie sie das Spectrum der opalisirenden Flüssigkeit zeigte. Nach einiger Uebung mit dem Apparate stimmten die Ablesungen von uns beiden so befriedigend überein, dass wir als Mittel zahlreicher Beobachtungen folgende Scala für die Stärke der Opalescenz der verschiedenen Kohlehydrate aufstellen konnten. Die Zahlen geben einfach an, um wie viel Procent der Spalt des Vergleichsspectrums verengert werden musste, um gleiche Lichtintensität zu erzielen.

Leberglykogen . . 87
Xanthoglykogen . . 85
Achrooglykogen . . 48
Muskelglykogen . . 9
Glykogendextrin . . 9
Achroodextrin. . . 0.

Wir machen besonders auf die auffallend geringe Opalescenz des Muskelglykogens aufmerksam. Ganz ebenso verfuhren wir behufs Feststellung der Stärke der Färbung durch Jodzusatz, wobei selbstverständlich die gleich concentrirten Lösungen der Kohlehydrate mit genau den gleichen Mengen verdünnter Jodtinctur versetzt wurden. Da nun aber die Dunkelfärbung bei einzelnen der untersuchten Körper so stark war, dass nur noch die Bezirke von Roth-Gelb so viel Licht durchliessen, dass eine Bestimmung möglich war, so haben wir in dieser Versuchsreihe für jeden Stoff das Verhalten in drei verschiedenen isolirten Spectralbezirken ermittelt. Die Resultate sind in folgender ohne Weiteres verständlichen Tabelle zusammengestellt und die Stoffe nach der Stärke der Färbung geordnet.

Name des Kohlehydrats.	Procent der Verengerung des Spaltes im Spectralbezirk 43,8—51 (*Gelb*).	Procent der Verengerung des Spaltes im Spectralbezirk 63,2—71 (*Grün*).	Procent der Verengerung des Spaltes im Spectralbezirk 102,25—110,0 (*Blau*).
Muskelglykogen . .	90	100	100
Leberglykogen . . .	55	89	100
Glykogendextrin . .	38	83	100
Xanthoglykogen . .	0	77	100
Achrooglykogen . .	0	37	84
Achroodextrin . . .	0	0	61

Hinsichtlich der Nüance der Färbung bemerken wir noch, dass das Muskelglykogen, das, wie vorstehende Tabelle lehrt, trotz seiner schwachen Opalescenz sich am intensivsten bei Jodzusatz färbt, immer eine deutlich purpurrothe Farbe mit schöner blauer

Fluorescenz annimmt, während das Leberglykogen sich braunroth färbt. Naunyn[1]) hat diese Verschiedenheit des Verhaltens von Leber- und Muskelglykogen bereits früher für das Muskelglykogen der Hühner nachgewiesen. Auch die Jodfärbung des Glykogendextrins ist braunroth. Ein eigentliches Erythrodextrin ist uns bei unseren bisherigen Untersuchungen noch nicht begegnet.

Dorpat im Juli 1878.

1) Dieses Archiv. Bd. III. S. 97.

III.

Ueber den Einfluss der Athmung auf den Blutdruck
in physiologischer und pathologischer Beziehung

nach

klinischen und experimentellen Untersuchungen.

Von

Dr. Julius Schreiber,

Privatdocent und Assistenzarzt an der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.

Erster Theil.

Die über das vorliegende Thema veröffentlichten, sehr eingehenden Untersuchungen haben nur eine Thatsache als unumstössliche Wahrheit constatiren können, die nämlich, dass ein Einfluss der Athmung auf den Blutdruck zweifellos besteht; die Art der Beeinflussung dagegen ist noch bis heute nach keiner Seite hin vollständig erkannt, wenigstens gehen die Meinungen der einzelnen Autoren darüber mannigfach auseinander. Bald wird der Inspiration eine druckerniedrigende Wirkung für den arteriellen Kreislauf zugeschrieben und der Exspiration eine den Druck erhöhende und bald wieder soll das zum Theil oder vollständig Umgekehrte das Zutreffende sein. So betont Johannes Müller[1]), dass „Poiseuille vermittelst seines Instruments auch gesehen, was Haller und Magendie schon beobachtet hatten, dass die Stärke des Bluttriebes in der Exspiration, wobei die Brust mit Zusammendrückung der Gefässstämme verengert wird, vermehrt ist, so dass die Quecksilbersäule bei jeder Exspiration etwas steigt, bei der Inspiration fällt". Im gleichen Sinne sieht Donders[2]), dass das Blut in den Arterien bei der Ausathmung unter höherem Drucke steht, an der erhöhten Kraft womit das Blut aus einer kleinen Arterienwunde strömt, überdies sei dies durch mano-

1) Handbuch der Physiologie des Menschen. 1834.

2) Beiträge zum Mechanismus der Respiration und Circulation im gesunden und kranken Zustande. F. C. Donders Zeitschrift für rationelle Medicin. Henle und Pfeuffer. N. F. III. 3.

metrische Untersuchungen mit Genauigkeit bestimmt. Auch Funke[1]) kommt in seinem Lehrbuche der Physiologie zu dem Schluss, dass jede Exspiration im Allgemeinen die Blutspannung im Aortensystem erhöhen jede Inspiration dieselbe erniedrigen muss, eine Schlussfolgerung die wir in Hermann's[2]) physiologischem Lehrbuche sowie bei Landois[3]) wieder finden. Der Letztere geht in seinem umfassenden Werke über den Arterienpuls in dieser Beziehung „von den seit langer Zeit und namentlich von den Kymographiencurven, wie sie Ludwig und Andere verzeichnet haben aus", die der Respiration die zuvor genannte Einwirkung auf den Puls zusprechen. Allerdings werden wir gleich sehen, dass, was Ludwig betrifft, gerade unter seiner Leitung später unternommene Untersuchungen zu dem entgegengesetzten Resultate geführt haben. Zuvor sei jedoch noch Wolff[4]) erwähnt, der nach seinen Pulscurven wiederum der Inspiration die druckerniedrigende Wirkung im Arterienkreislaufe zuerkennen zu müssen glaubt, sowie Waldenburg[5]), Riegel[6]) und Sommerbrodt[7]) u. s. w.[8]), die in ihren neuerdings gemachten Veröffentlichungen denselben eben genannten Standpunkt inne halten. Dem gegenüber möchte ich hier gleich kurz hervorheben, dass ich nach meinen an Kranken und Gesunden, an Menschen und Thieren ausgeführten, an Zahl wenigstens nicht unbeträchtlichen Untersuchungen zu den genannten Autoren mich durchaus gegensätzlich verhalte, insofern — wie ich glaube — die Inspiration sowohl die Wirkung als zum Theil auch schon den Endeffect der arteriellen Druckerhöhung, die Exspiration den der Erniedrigung in sich birgt. In Uebereinstimmung hiermit findet sich auch beispielsweise bereits in den 1860 von Einbrod[9]) unter Ludwig's Leitung

---

1) Lehrbuch der Physiologie. V. Aufl. 1869. — Desgl. Funke's Lehrbuch u. s. w. Herausgegeben von Grünhagen. 1877.

2) Grundriss der Physiologie des Menschen. L. Hermann. IV. Aufl. 1872.

3) Die Lehre vom Arterienpuls. L. Landois. Berlin 1872 und Haemautograph. Landois Archiv für Physiologie. Bd. IX.

4) Charakteristik des Arterienpulses. O. J. B. Wolff. Leipzig 1865.

5) Die pneumatische Behandlung u. s. w. Waldenburg. Berlin 1875.

6) Die respiratorische Aenderung des Pulses u. s. w. F. Riegel. Berlin. Klin. 1876.

7) Ein neuer Sphygmograph. J. Sommerbrodt. 1876.

8) Vgl. auch: Pneumatische Kräfte bei der Circulation. Prof. A. Buchanan, The forces which carry on the circulation of the blood. London 1874. In and A. Churchill. S. IX. and 101 pp. 5 Schill., bezw. Schmidt's Jahrb. 1876.

9) Ueber den Einfluss der Athembewegungen auf Herzschlag und Blutdruck. Einbrod, Sitzungsbericht der mathem.-naturwissenschaftl. Klasse der kaiserl. Akad. der Wissenschaft. Bd. XI. 1860.

ausgeführten Experimenten als Resultat derselben u. A. die Angabe, dass bei langsamen, umfangreichen Athmungen der Blutdruck während der Einathmung eine Steigerung, im weiteren Verlaufe der Exspiration dagegen eine Abnahme erfährt. Desgleichen nennt Ranke[1]) gelegentlich der Besprechung der Blutdruckschwankungen die Erhöhung des Drucks bei der Ein- die Erniedrigung desselben bei der Ausathmung, während Vierordt[2]) und Brücke[3]) den Beginn der Drucksteigerung für die zweite Hälfte der Inspiration, das Maximum derselben für den Beginn der Exspiration präcisiren, Wundt[4]) endlich directer vom Ansteigen des Druckes in den Arterien während der Inspiration spricht.[5])

Diese wenigen Angaben aus der Literatur zeigen wohl zur Genüge die Meinungsverschiedenheit über eine Frage, die in physiologischer, wie in pathologischer und speciell in klinischer Hinsicht gewiss nicht zu den unwichtigsten gehört; ich halte es daher nicht für unwerth, die hierüber gewonnenen Hauptergebnisse meiner Untersuchungen hier zu veröffentlichen.

Ich habe dieselben zum grössten Theil bei Gelegenheit der Behandlung eines anderen Themas vorgenommen, es wird daher ein fester Zusammenhang in dem Folgenden vielleicht hier und da vermisst werden. Ich habe bei den Versuchen an Menschen sowohl den Marey'schen Sphygmographen als auch den Marey'schen Cardiographen in Anwendung gebracht. Für den vorliegenden Zweck scheint

---

1) Grundriss der Physiologie des Menschen. J. Ranke. Leipzig 1868.

2) Grundriss der Physiologie des Menschen. Vierordt. II. Aufl. 1862 und Derselbe, Die Lehre vom Arterienpuls. 1855.

3) Vorlesungen über Physiologie. Brücke. 1874.

4) Lehrbuch der Physiologie des Menschen. W. Wundt. 1868.

5) Die vorliegenden Untersuchungen sind vor einem Jahre bereits ihrem Hauptinhalte nach vor der hiesigen medicinischen Facultät vorgetragen; die darnach erschienenen Arbeiten:

1. Luigi Luciani, Delle oscillationi delle pressione intratoracica e intraddominale. Torrino 1877.
2. O. Funke u. J. Latschenberger, Ueber die Ursachen der respiratorischen Blutdruckschwankungen im Aortensystem. Pflüger's Arch. 1877.
3. Kowalewsky, Ueber die Einwirkung der künstlichen Athmung auf den Druck im Aortensystem. Du Bois-Reymond. Archiv für Physiologie. 1877.

stehen zwar in enger Beziehung zu meiner Untersuchung; die Verschiedenheit der leitenden Gesichtspunkte indess, so wie zum Theil der Art der Untersuchung und bezw. der Versuchsobjecte lassen mir eine weitere vergleichsweise Besprechung nicht nothwendig erscheinen.

mir der letztere vor dem ersteren (und auch vor dem Sommerbrodtschen Sphygmographen u. s. w.) ganz unvergleichlich den Vorzug zu verdienen. Nicht als ob ich damit irgendwie anzweifeln wollte, dass die einzelnen an der Arterie vor sich gehenden Schwankungen mit dem Sphygmograph deutlich sichtbar gemacht würden; indess zwei Fehler finden sich bei seiner Anwendung, die meines Erachtens nur schwer übersehen werden können: 1. ist man nicht im Stande auf das vorüberfahrende Plättchen gleichzeitig mit den Blutdruckschwankungen die Respiration aufzeichnen zu lassen und 2. muss der zu Untersuchende ziemlich genau beobachtet oder instruirt werden, nach Commando zu athmen, damit in der einen oder in der anderen Respirationsphase der Apparat genau in Gang gesetzt werde. Um aber ein klares, sicheres Bild von dem Verhältniss der Respirationsphasen zu den Pulsschwankungen — und darauf kommt es ja hier an — zu bekommen, muss der Kranke eine längere Zeit hintereinander ruhig und ungestört athmen können, ja er muss wo möglich, wie ich dies wiederholt gethan, im Schlafe untersucht werden können; es darf um Alles nicht die Aufmerksamkeit und die in der vorliegenden Beziehung allermeist nur störende Intelligenz des zu Untersuchenden zu sehr in Anspruch genommen werden müssen.

Das Letztere ist aber für den Sphygmographen nothwendig, abgesehen von der bereits hervorgehobenen Unmöglichkeit der gleichzeitig auszuführenden graphischen Darstellung der Respirationsphasen. Diese beiden Fehler sind wohl auch bei anderen Autoren die Ursache von Fehlschlüssen gewesen, die ich noch nachzuweisen haben werde.

Rücksichtlich der Anwendung des Cardiographen in meinen Untersuchungen sei nur kurz erwähnt, dass ich auf die Arteria radialis bezw. cubitalis, so wie auf den Thorax je eine Marey'sche Coquille befestigte und diese in der gewöhnlichen Weise mit zwei Marey'schen Tambours in Verbindung brachte. Vor Beginn des Versuches wurden die Federn des Marey'schen Tambours genau senkrecht unter einander gesetzt, um die auf der Trommel eines Foucault'schen Apparats gezeichneten Schwankungen der Arterie genau zu den zugehörigen Respirationsphasen in Beziehung bringen zu können.

In einer weiteren Reihe prüfte ich den Einfluss der Respiration auf den Puls mit Zuhülfenahme des Mosso'schen Apparats auf den ich bei den betreffenden Auseinandersetzungen noch kurz zurückkomme.

Die Untersuchungen an Thieren (Hunden) wurden in der üblichen Weise ausgeführt, indem ich in die Arteria femoralis eine Canüle einbrachte, welche ich unter den bekannten Cautelen mit dem Poiseuille'schen Quecksilbermanometer in Verbindung gesetzt hatte;

statt des Schwimmers bediente ich mich zum Zeichnen des Marey-schen Tambours.

Die Hunde wurden vor und während des Versuches zum Theil in leichter Narkose, zum Theil aber auch ganz ohne solche, wie unten bemerkt ist, auf den Rücken gebunden gehalten.

Versuche an Thieren.

Die mir vorliegenden Blutdruckversuche sind an acht Hunden ausgeführt und an einzelnen von ihnen ist an verschiedenen Tagen das Experiment wiederholt, um mich über die Gleichartigkeit bezw. die Verschiedenheit der Resultate nicht nur an verschiedenen, sondern auch an ein und demselben Thiere zu unterrichten. Hierbei überzeugte ich mich von einer so wenig gleichmässig statthabenden Athmung der Thiere — gleichviel zunächst ob dieselben narkotisirt oder nicht narkotisirt waren —, dass man in der Verwerthung der bei ihnen gefundenen Resultate ausserordentlich vorsichtig sein muss. Vor Allem athmen die Thiere durchaus nicht so ruhig wie etwa normale Menschen in der Rückenlage, was meines Erachtens seinen Grund in der gezwungenen Lage, die dieselben zwecks des Experimentirens an ihnen einnehmen müssen, hat. Bald respiriren sie sehr frequent und bald langsam und vertieft, fast immer ist die Exspiration keine rein passive, bald ist der Beginn, bald die zweite Hälfte der Exspiration mehr minder activ und häufig verhält sich so nicht nur die ganze Exspiration, sondern gegen Ende derselben pressen die Thiere unter sichtlicher Contraction der Recti abdominis ihren Leib noch besonders stark zusammen. Diese verschiedenen Respirationsarten sind meist bei ein und demselben Thiere in derselben oder in verschiedenen Versuchszeiten noch mannigfach miteinander gepaart. Darnach halte ich die bei Hunden zu erlangenden Ergebnisse über die Blutdruckbeeinflussung durch die Respiration durchaus nicht so ohne Weiteres vergleichbar mit den Befunden bei Menschen; sie sind es nur insofern, als etwaige gleichartige (bei Menschen, krankhaft oder künstlich hervorgerufene) Respirationsarten hier und dort in Betracht gezogen werden. Nur einen geringen Theil der von mir an Hunden gewonnenen Curven werde ich der Kürze wegen in Folgendem zur Besprechung bringen.

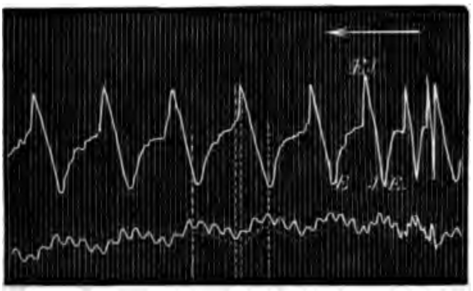
In No. 1 (mittelgrosser narkotisirter Hund) finden wir eine der häufigeren Respirationsarten, die ich bei meinen Thieren gesehen; auf eine kurze ca. 0,5 Secunden [1]) dauernde Inspiration folgt ein Stadium schneller Exspiration von 0,1 Secunde, hierauf in 0,6 Secunde

1) Jeder zwischen den Parallelen liegende Raum beträgt genau der Zeit nach in Bezug auf die Umdrehungsgeschwindigkeit der Trommel 0,1 Secunde.

eine so intensiv active Exspiration, dass der Zeichenhebel einen nicht unerheblich nach oben convexen Bogen darstellt, während in den nächsten 0,2 Secunden die Exspiration allmählicher zu Ende geht.

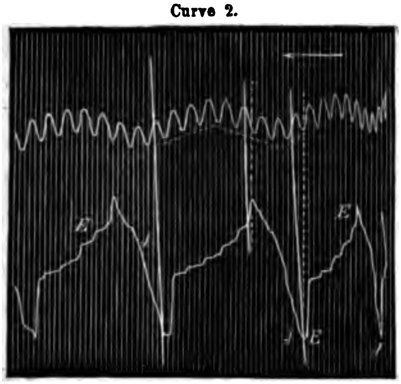
Die Blutdruckcurve verläuft so, dass sie von dem Moment der activen Exspirationsphase nicht nur als Ganzes sich erhebt, sondern auch ein Ansteigen der einzelnen Pulse zeigt; das erstere dauert bis zum Beginn der Inspiration fort, während die Höhe der Einzelpulse zu Ende der ersteren bereits abzunehmen beginnt. Während der zweiten Hälfte der Inspiration sinkt die Bogenlinie der ganzen Curve, d. h. der mittlere Blutdruck allmählich und gleichzeitig die Höhe der Einzelpulse; dieses Absinken des mittleren Blutdrucks und der Höhe der Einzelpulse dauert auch noch die 0,1 Secunde der schnell vor sich gehenden Exspirationsphase, um mit dem Eintritt der activen Exspiration in das Umgekehrte umzuschlagen.

Curve 1.



Nach diesen Curvenbildern liegt somit das Maximum des mittleren arteriellen Blutdrucks in der ersten Hälfte der Inspiration, ein Factum, das mit Berücksichtigung der Mechanik der Respiration für normale Verhältnisse kaum verständlich ist.

Curve 2.



Wesentlich anders gestalten sich schon die Verhältnisse in der Zeichnung No. 2, die wie No. 1 von einem schwach beätherten, mittelgrossen Hunde herrührt. Die einzelnen Respirationen — immerhin noch frequent — dauern länger als im vorigen Falle, ca. 2,7 Secunden, davon die Inspiration ca. 1,0, die Exspiration 1,7. Auch hier ist der Exspirationscurve eine gewisse Activität, zum mindesten aber statt des normalen mehr minder allmählich erfolgenden Abfalls ein verschiedenes Verhalten in der ersten und in der letzten Hälfte der Exspiration nicht abzusprechen.

Trotzdem nähert sich das Verhalten des Blutdrucks in diesem Falle schon sehr dem bei normalen Menschen; (da in dieser Curve

sich nur die Schwankungen des mittleren Blutdrucks nicht aber auch der Wechsel in der Höhe der Einzelpulse deutlich kundgeben, so seien auch nur die ersteren hier berücksichtigt). Das Maximum des mittleren Arteriendrucks liegt fast genau zu Ende der ersten Hälfte der Exspiration, von wo an ein successives Absinken bis zu Ende der ersten Hälfte der Inspiration erfolgt, während vom Beginn der zweiten Inspirationshälfte die Curvenwelle sich zu erheben, d. h. der mittlere Blutdruck zu steigen beginnt.

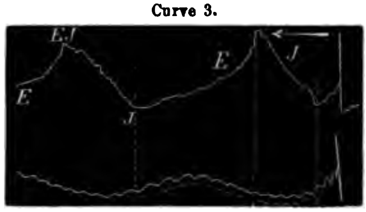
Prüfen wir den Werth der einzelnen Respirationsphasen für den Blutdruck durch Ausmessung der Curven und Uebertragung der einzelnen Zeiten, so erhalten wir folgende Daten:

Dauer der Inspiration 1,0 Secunde. Dauer der Exspiration 1,7 Secunde.
In dieser Zeit verhält sich der Blutdruck:

absinkend	steigend	constant	absinkend	steigend	constant
0,3	0,3	0,4	1,0	0,7	—

d. h. es verhält sich die Zeit des Ansteigens des Blutdrucks in der Inspiration zum Abfall wie 0,3 : 0,3, in der Exspiration wie 0,7 : 1,0. Darnach zeigt die Inspiration an sich ohne Berücksichtigung zunächst der ganzen Respirationszeit sowie anderer noch in Betracht kommender Momente — sich mehr blutdrucksteigernd als die Exspiration.

Curve 3.



Die Curve No. 3 rührt von einem nicht narkotisirten Hunde her, der während der Dauer des Versuches sich absolut ruhig verhielt. Die Respirationsfrequenz ist annähernd gleich der bei Menschen, die der Dauer der einzelnen Respiration = 4,7 Secunden; Inspiration 1,6, die Exspiration 3,1. Auch in diesem Falle war eine Betheiligung der accessorischen Exspirationsmuskeln zu beobachten, obschon die Athmungscurve davon kaum etwas erkennen lässt; es rührt dies zum Theil daher, dass die Coquille auf dem Thorax befestigt war und nicht auf dem Abdomen.

Vergleichen wir nun die einzelnen Athmungsphasen mit den synchron erfolgten Blutdruckschwankungen, so erkennen wir wohl ohne Zwang, dass die Erhebung der Welle ebenso bereits in der zweiten Hälfte der Inspiration vor sich geht, wie sie in der zweiten Hälfte der Exspiration successive abnimmt. Die einzelnen Zeiträume anlangend, bekommen wir für diese Curve folgende Werthe:

Dauer der Inspiration 1,6 Secunde. Dauer der Exspiration 3,1 Secunde.
In dieser Zeit verhält sich der Blutdruck

ansteigend	abfallend	constant	ansteigend	abfallend	constant
0,7	0,6	0,3	1,5	1,6	—

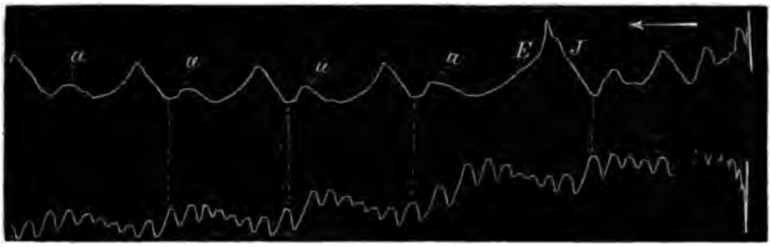
. Da das Constantbleiben des Blutdrucks in der Inspiration auf eine Erniedrigung folgt, so darf dasselbe für unsere Betrachtung unfraglich im Sinne einer schon beginnenden Steigerung aufgefasst werden; in diesem Sinne würde sich nun das Verhältniss der blutdrucksteigernden Zeit zur Zeit der absinkenden Wirkung der einzelnen Respirationsphasen für die Inspiration wie 1,0 : 0,6, für die Exspiration wie 1,5 : 1,6 verhalten, d. h. in der Inspirationsphase zeigt sich relativ mehr Blutdrucksteigerung im Verhältniss zur Erniedrigung, als in der Exspiration.[1]) Diese Beobachtung ist meines Erachtens von nicht geringem Werthe selbst auch für den Fall, dass eine Ausmessung vieler Curven nur ein Verhältniss von 1 : 1 der beiden Respirationsphasen ergeben möchte. Erwägen wir nämlich, dass wie jede so auch die blutdrucksteigernde und blutdruckerniedrigende Wirkung immer erst ein, wenn auch noch so geringes Zeitmoment später erfolgen kann, als die sie bewirkende Kraft, so werden wir die im ersten Beginn der einen und der anderen Respirationsphase hervortretenden Wirkungen auf den Blutdruck nicht ganz auf diese selbst, sondern zum Theil noch auf die kurz vorangegangene Respirationskraft beziehen müssen, d. h. die im Beginn der Inspiration erscheinende arterielle Blutdruckerniedrigung ist zum Theil noch die Folge der zu Ende der Exspiration wirkenden Momente, wie die Steigerung im Beginn der Exspiration auf die Wirkung zu Ende der Inspiration zu beziehen ist. Die in der zweiten Hälfte einer jeweiligen Respirationsphase hervortretenden Blutdruckwellen haben daher mehr Bedeutung für die vorliegende Frage bezw. sie sind allein ausschlaggebend für die Beurtheilung des dieser Respirationsphase zukommenden Effects. Diese Erwägung widerlegt auch die Folgerung, dass, weil ein Theil der Inspiration etwas blutdrucksteigernd, der grössere Theil dieses Verhaltens des Blutdrucks dagegen in der Exspiration zum Ausdruck gelange, auch jenes die Folge dieser sei; vielmehr halte ich nach der angegebenen Auseinandersetzung den Satz als erwiesen, dass je mehr die Respiration eine normale zu nennen, desto mehr in ihr sich die inspiratorisch drucksteigernde und exspiratorisch druckerniedrigende Wirkung geltend mache.

Ich habe bisher nur die einzelnen grösseren Wellen der Pulscurven, als den bekannten Ausdruck der Schwankungen des mittleren Blutdrucks, berücksichtigt und absichtlich dabei das Wachsen und Abnehmen der Einzelpulse fast vollständig unbeachtet gelassen. Es

1) Mit der gleichen Verwerthung der Zeitdauer des constanten Blutdrucks in der Curve No. 2 würden wir dort für die Inspiration sogar das Verhältniss von 0,7 : 0,3 erhalten haben.

geschah dies deshalb, weil die active Exspiration noch mehr wie den mittleren Blutdruck häufig die natürliche Folge des Wachsens und Absinkens der Einzelpulse störend beeinflusst. Um diese Störung recht deutlich darstellen zu können, befestigte ich bei dem folgenden gleichfalls nicht narkotisirten Versuchsthiere die Coquille ganz lose auf die obere Abdominalhälfte.

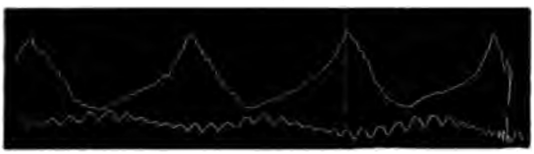
Curve 4



Die Curve zeigt in der Respirationslinie scheinbar eine abwechselnd tiefere und flachere Respiration; die letztere, mehr stumpfwinklige Erhebung *a, a, a,* entspricht aber der erwähnten Thätigkeit der Bauchpresse. No. 4 bringt nun wie dies mehr weniger deutlich schon No. 3 gethan, die Wirkung zum Ausdruck, welche die active Exspiration der Thiere auf den Einzelpuls hat und damit den bereits Eingangs hervorgehobenen Fehler solcher Versuche; denn als Folge der Betheiligung der Bauchpresse erscheint in der darunter gestellten Pulswellenzeichnung ein ziemlich plötzliches, ganz unverkennbares Ansteigen der Einzelpulse. Man liest es fast der blossen Zeichnung ab, wie unter der Compression der im Abdomen gelegenen Gefässe die Thoraxgefässe und damit das Herz plötzlich stärker mit Blut gefüllt und demgemäss die systolischen Füllungen der Arterien stärker werden. Diese Curve lehrt aber noch ein zweites: wie sehr auch die Meinungen über die Blutdruckwirkung der einzelnen Respirationen auseinander gehen, das galt doch als ziemlich allgemein feststehend, dass im Beginn und in der ersten Hälfte der Inspiration die niedrigsten Einzelpulse zur Beobachtung kommen. Das Entgegengesetzte hiervon finden wir indess in der Curve No. 4 hervortretend; denn von den in Betracht kommenden grösseren Einzelpulsen liegen nahezu die grössten im Beginn der Inspiration. Unfraglich haben wir darin noch die Folge der kurz zuvor stattgehabten forcirten Compression des Abdomens zu erblicken — was ich zuvor als berücksichtigenswerth besonders betont und was nicht nur für diese, sondern für alle Blutdruckuntersuchungen in Betracht zu ziehen ist, die wir in Bezug auf die uns hier vorliegende Frage beurtheilen wollen und müssen.

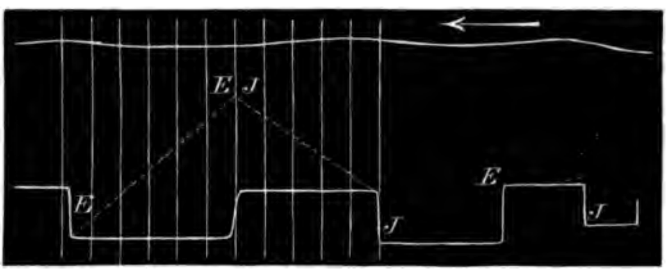
So unzweideutig nun in dem oben besprochenen Versuche die active Exspiration als Ursache der zu Ende der Exspiration und im Beginn der Inspiration auftretenden grösseren systolischen Blutfüllungen angesprochen werden durfte, so schwer ist dies in anderen möglich, sobald die Athmung der Thiere nicht ganz besonders beachtet wird; denn die Unvollkommenheit der für die graphische Darstellung der Respiration in Betracht kommenden Instrumente lässt häufig da den Ausdruck derartig pathologischer Athmungen — wie sie hier in Betracht kommen — vermissen, wo sie wirklich existiren; so stellt die Curve No. 5 ein Versuchsergebniss dar, in welchem die active Ausathmung des nicht narkotisirten Thieres durch die Aspection und Palpation gleichfalls constatirt werden konnte, ohne dass die Respirationscurve dies deutlich verräth — während das Verhalten des Blutdrucks speciell in Rücksicht der Einzelpulse die volle Uebereinstimmung dieses Versuches mit dem Vorangestellten ergibt.

Curve 5.



In dem folgenden Experiment an einem grossen kräftigen Hunde versuchte ich zum Vergleich mit den bisher besprochenen das Verhalten des Venendrucks während der Respiration graphisch darzustellen. Ich wählte hierzu die Vena jugularis interna, in welche ich eine Canüle centralwärts einführte; von den in dieser Weise ausgeführten vier Versuchen gebe ich die Curve No. 6, da sie ohne Narkose bei ruhiger Athmung [1]) des Thieres gewonnen wurde.

Curve 6.

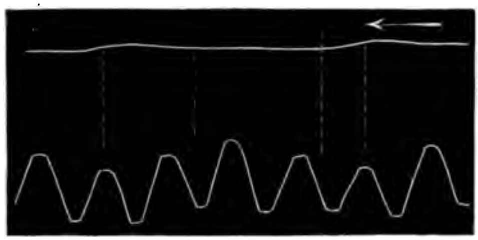


In dieser Zeichnung erkennen wir mit Leichtigkeit, dass entgegengesetzt dem Verhalten in den Arterien während der ruhigen

1) Die Athmungsphasen sind in diesem Falle durch Compression der Coquille genau markirt worden. Da die von der Vene stammenden Zeichenwellen wegen ihrer Kleinheit nicht leicht übersichtlich waren, habe ich in diesem, wie im folgenden Versuche das vergrösserte photographische Abbild zur Veröffentlichung gewählt.

Respiration der Venendruck abnimmt, je mehr die Inspiration fortschreitet, dabei sei noch besonders hervorgehoben, dass im Beginn der 0,5 Sec. dauernden Inspiration während einer Zeit von 0,1 der Venendruck sogar noch sich zu erheben scheint, dass er im weiteren Verlauf dagegen absinkt und erst deutlich ansteigt in den letzten 0,25 bis 0,3 Secunden der im Ganzen 0,6 Secunden dauernden Exspiration. Um indess das in den Venen und in der Arterie entgegengesetzte Verhalten unzweideutiger erkennen zu lassen, versuchte ich gleichzeitig von der Carotis und Vena jugularis interna die Druckschwankungen zu zeichnen und erhielt das in No. 7 wiedergegebene Resultat. So mangelhaft auch der graphische Ausdruck der in den Venen vor sich gehenden Schwankungen gegenüber den arteriellen sich gestaltete, das erkennen wir ohne Zwang, dass der Venendruck sich deutlich erhebt während der Arteriendruck seinen Abfall zeigt und abfällt mit Beginn der arteriellen Drucksteigerung. Die weiterhin bestehende, scheinbare Constanz des Venendrucks während an den Arterien Schwankungen noch sichtbar sind rühren wohl von der Unvollkommenheit des angewandten Zeichenapparats her, denn an der Quecksilbersäule waren auch dann noch die betreffenden Schwankungen deutlich sichtbar, wenn der Zeichenhebel eine mehr gerade Linie zeichnete.

Curve 7.



Curve 8.



Ehe ich zu meinen weiteren Untersuchungen an Menschen übergehe, möchte ich noch kurz die Curve 8 besprechen; ich habe dieselbe aus Landois' bereits citirtem Werke entnommen. Diese Curve stammt nach Landois' Angaben (S. 270) „von der Art. fem. eines gesunden mittelgrossen Hundes. Die Exspirationsphasen sind überall mit *E*, die Inspirationsphasen mit *J* bezeichnet". Nehmen wir an, dass *a a* (Pulse 1, 2, 3) = Inspirations- und *b*—*b* (Pulse 4, 5, 6 und 7) = Exspirationspulse, d. h. *a* 1 Beginn der Inspiration und *b* 4 Beginn der Exspiration, 3 Ende der Inspiration, 7 Ende der Exspira-

tion darstellen, so „veranschaulicht die Curve‘ doch keineswegs in der „prägnanten Weise ..... dass mit der Exspiration der Blutdruck im arteriellen Systeme zunimmt, dass er hingegen während der Inspiration absinkt“. Im Gegentheil zeigt der Verlauf der inspiratorischen Pulse 1—3 eine Welle (Fig. a), die von der Mitte der Inspiration bis zu ihrem Ende ansteigt, die Exspiration dagegen eine solche (Fig. b), die in gleichem Sinne abnimmt. Dieses widersprechende Verhalten der von Landois als Typus des Normalen gegebenen Curve, das sich übrigens noch deutlicher an den von Menschen gewonnenen Zeichnungen Wolff's und Riegel's u. s. w. nachweisen lässt, ist für die vorliegende Frage von so ausserordentlicher Wichtigkeit, dass ich bei der allgemeinen Beantwortung derselben noch einmal darauf zurückkommen werde.

Fig. a.

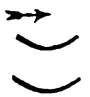


Fig. b.



Untersuchungen an Menschen.

Aus dem vorstehenden Theile dieser Arbeit haben wir erfahren, dass die Untersuchungen über den Einfluss der Respiration auf den arteriellen Blutdruck an Thieren bezüglich ihrer Resultate nicht ohne Weiteres anwendbar sind auf die physiologischen Verhältnisse beim Menschen und so weit sie anwendbar sind, sich in dem Sinne verhalten, wie wir es von vornherein angenommen haben. Dem gegenüber stimmen gerade diejenigen Autoren, die ihre Untersuchungen an Menschen ausgeführt, darin überein, dass — wie angeblich das Thierexperiment lehrt — die Inspiration druckermässigend, die Exspiration drucksteigernd wirkt. Marey und ebenso Wolff versuchten bereits durch vorzügliche Curvenbilder den Beweis dafür zu erbringen und in der neuesten Zeit folgten ihnen Riegel und Sommerbrodt. Die Ersteren hatten auch bereits darauf hingewiesen, dass das Verhalten des Pulses ein anderes sei, wenn die Respiration beschleunigt und wenn Respirationshindernisse den Lufteintritt erschwerten; dass namentlich im letzteren Falle das inspiratorische Absinken des Pulses besonders deutlich hervortrete. Im Verlauf dieser Untersuchungen war es wohl auch aufgefallen, dass zuweilen bereits in der Inspiration eine Drucksteigerung zu erscheinen beginne, ja dass sich sogar das angeblich gesetzmässige Verhältniss der inspiratorischen Druckermässigung so weit verändern könne, dass die Inspiration ausschliesslich die drucksteigernde, die Exspiration die druckerniedrigende Wirkung darbiete. „Es ist dies nach Marey der Fall, wenn durch das Niedersteigen des Zwerchfelles eine bedeutende Drucksteigerung im Abdomen bewirkt wird, wodurch die grossen intraabdominellen Räume einem gesteigerten Drucke von aussen her ausgesetzt werden.“

Hierdurch kann die inspiratorische Druckermässigung übercompensirt werden.

So deutlich man nun auch in vielen Fällen ohne Veränderung der dem Individuum eigenen Frequenz, der Tiefe und des Typus der Respiration jenen Einfluss schon durch die Palpation [1]) der Arterien erkennen kann, so unmöglich ist dies in sehr vielen anderen selbst mit Zuhülfenahme der empfindlicheren Instrumente der graphischen Methode.

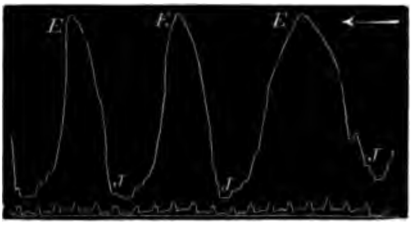
Der Grund dafür ist der, dass die Wirkungen der einen und der anderen Respirationsphase sich bei den meisten Menschen derartig auszugleichen scheinen, dass ein annähernd constanter mittlerer Blutdruck daraus resultirt; zweitens ist nicht zu übersehen, dass die bei Thieren und bei Menschen in Anwendung kommenden Untersuchungsarten ganz verschieden sind. Während wir bei den ersteren durch die in die Arterie eingeführte Canüle die Schwankungen des Blutgehaltes in ihr ziemlich direct zeichnen können, müssen wir bei Menschen dieselben durch auf die Arterien aufgesetzte, und diese mehr minder belastende Apparate zu erhalten versuchen. Dass aber durch die letzteren die bei normalen Individuen vielleicht nur geringen resp. Blutdruckschwankungen geschwächt oder ganz unterdrückt werden können, das halte ich nach meiner, bei den verschiedensten Untersuchungen gemachten Erfahrung für unfraglich. Am seltensten scheinen die Blutdruckschwankungen da hervorzutreten, wo die Athmung relativ frequent und oberflächlich ist; ist die Athmung von normaler Frequenz und nicht zu oberflächlich, so erscheinen jene Pulsschwankungen fast regelmässig. Dieselben geben sich — wie bekannt und wie ich dies bereits hervorgehoben — in einer doppelten Beziehung kund; erstens beobachtet man ein Ansteigen und Abfallen der Durchschnittshöhe der Einzelpulse und zweitens finden wir die Einzelpulse bald auf einer ansteigenden bald auf einer abfallenden Bogenlinie aufgesetzt. Wir wollen auch dieses Mal zunächst diese zweite Kundgebung des respiratorischen Einflusses an dem Pulse berücksichtigen und kommen auf die erstere später zurück. Hierbei glaube ich von einer Ausmessung der Curven, wie ich dies bei den Thierversuchen gethan, wegen der grösseren Uebersichtlichkeit der in Frage kommenden Curven Abstand nehmen zu können.

---

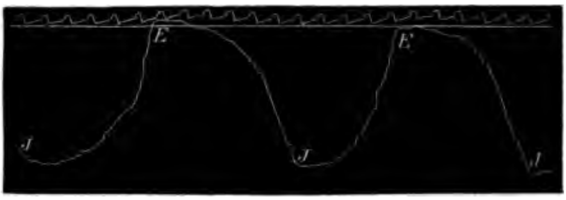
1) Ich habe sehr häufig Collegen die Möglichkeit durch die Palpation die resp. Blutdruckschwankungen zu erkennen, in der Weise demonstrirt, dass ich bei geschlossenen Augen aus dem Verhalten des Radialpulses die jeweilige Inspirations- oder Exspirationsphase des Untersuchten angab, selbst dann, wenn von einem der Collegen das untersuchte Individuum durch Zeichen zu der einen oder der anderen Modification der Athmung veranlasst wurde.

Die Curve No. 9 von einem gesunden Mann (F. 24 J.) herrührend, zeigt deutlich, dass bereits in der Inspiration und fast mit Beginn derselben die Curvenlinie sich erhebt, dass die Hebung im Beginn der Exspiration noch anhält, im weiteren Verlaufe derselben dagegen abfällt. Dasselbe erkennen wir an der folgenden Curve No. 10 (die von einem an Sarcoma des Netzes, in Bezug auf den Respirationstractus dagegen normalen Manne gezeichnet ist).

Curve 9.



Curve 10.



Bei Individuen, die zunächst wegen zu oberflächlicher Athmung den Effect der Respiration auf den Puls nicht zeigen, kann man denselben hervorrufen, wenn man sie veranlasst, ruhig und weniger oberflächlich zu respiriren.

Die Curve No. 11 von einem 62jährigen Manne herrührend, veranschaulicht das eben Gesagte deutlich; im ersten Theile derselben verläuft die Pulslinie gerade, mit Vertiefung der Respiration geht die gerade Linie sofort in eine Bogenlinie über und zwar so, dass das Ansteigen derselben mit der Inspiration, der allmähliche Abfall mit der Exspiration zusammenfällt.

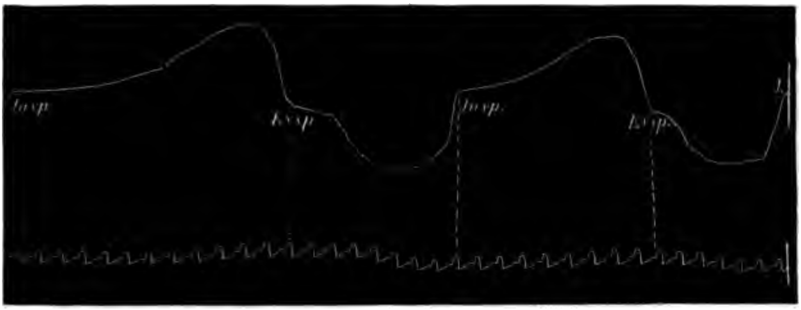
Curve 11.



Je langsamer nun die einzelnen Respirationsphasen ablaufen, desto deutlicher tritt jener Effect am Pulse da hervor, wo ihn weniger deutlich schon die gewöhnliche, indess zu kurze Respiration andeutet, wie dies z. B. die Curve No. 12 von der Arteria cubitalis

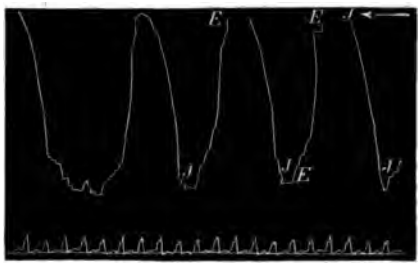
eines hemiparetischen, sonst kräftigen Mannes deutlich zeigt. Diese wenigen Pulsbilder genügen meines Erachtens, um das zuvor Gesagte in vollem Maasse zu erhärten; ehe ich indess auf die Erklärung dieser Erscheinungen eingehe, seien noch einige weitere Beobachtungen vorausgeschickt.

Curve 12.

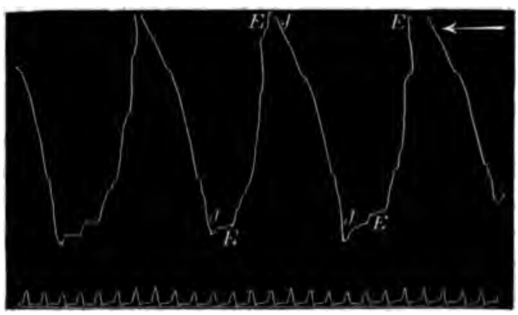


An der Curve No. 13 (von einem 22jährigen jungen Manne) fällt die ungleiche Höhe der Gipfel der Einzelpulse auf, während ihre Basen auf einer fast geraden Linie stehen; dabei nehmen die Einzelpulse in Bezug auf ihre Höhe zu vom Beginn der Inspiration und während derselben; das Anwachsen dauert noch etwas während der Exspiration fort, um im weiteren Verlaufe der letzteren constant abzunehmen. Das gleiche Verhalten zeigt auch die folgende Curve No. 14 (von einem 20jährigen Mädchen).

Curve 13.



Curve 14.

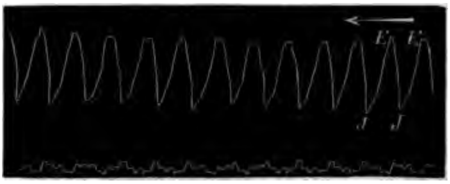


Dieses Ansteigen der Einzelpulse in der Inspiration zugleich mit dem Ansteigen der ganzen Curvenlinie haben wir schon in den Curven No. 9 und 12 sehen können. Ich habe die beiden Zeichnungen No. 13 und 14 hierher gesetzt als von Herzkranken stammend, um darauf hinzuweisen, dass man bei Herzkranken im Allgemeinen (und namentlich bei solchen mit Mitral-

fehlern) mit Leichtigkeit jene resp. Beeinflussung finden oder mindestens hervorrufen kann. In mancher Beziehung abweichend von dem bisher geschilderten Verhalten des Pulses während der Athmung finden wir dasselbe in dem nachstehenden Falle; die Curvenbilder desselben zeigen, wie wir gleich sehen werden, eine zum Theil grosse Aehnlichkeit mit den an No. 1 an Thieren gewonnenen.

In No. 15 bemerken wir nämlich in der That den Blutdruck sich successive erheben mit der Zunahme der Exspiration und um so tiefer sinken je mehr die Inspiration ansteigt.

Curve 15.



Diese Zeichnung entspricht augenscheinlich so ganz der Auffassung der respiratorischen Beeinflussung des Blutdrucks, wie sie der Einleitung gemäss als die gangbarste bezeichnet werden musste; nichts desto weniger kann sie als normale durchaus nicht gelten, weil sie von einem an Phthisis pulmonum und finaler acuter Miliartuberkulose erkrankten Individuum (unter einer — wie ersichtlich — sehr vermehrten Athemfrequenz) gewonnen ist und andererseits weil ein derartiges Verhalten des Blutdruckes zur Athmung, wie die spätere Auseinandersetzung zeigen wird, mit der Mechanik der normalen Respiration unvereinbar ist.

Versuche mit dem Plethysmographen.

Obschon die in den vorangestellten Versuchen benutzten Methoden mir in bestimmten noch zu nennenden Grenzen ausreichend sicher schienen, glaubte ich doch noch den Mosso'schen Plethysmographen mit besonderem Erfolg für die Beantwortung der vorliegenden Frage anwenden zu können. Ich unterlasse es der Kürze wegen genauer auf denselben einzugehen und ich bemerke nur, dass die mit ihm von mir erzielten Resultate nicht nennenswerth andere waren als diejenigen, welche ich vor Jahren bereits mit dem einfacheren Fick-schen Apparate gewonnen hatte.

Zur genaueren vergleichenden Beurtheilung der mit dem Plethysmographen gezeichneten Blutdruckcurven mit denen, die ich in der früheren Weise — mit dem Cardiographen — erhalten hatte, untersuchte ich ein und dasselbe Individuum mit beiden Instrumenten zugleich, oder ich verband ein in die obere Oeffnung des Mosso'schen Glascylinders eingefügtes Glasrohr direct mit dem Marey'schen Tambour, um so neben den einfachen Volumsschwankungen auch die Pulsschwankung sichtbar zu erhalten. In dieser Weise sind die

nachstehenden Curven No. 16 und 17 gewonnen, in denen in Uebereinstimmung der Versuche Volumszunahme und arterielle Drucksteigerung zu identificiren sind.

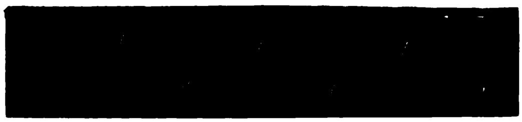
Diese beiden Curven, von einem 22jährigen jungen Manne stammend (der kurz vorher ein minimales pleuritisches Exsudat überstanden hatte), bestätigen zunächst die frühere Beobachtung, dass

Curve 16.



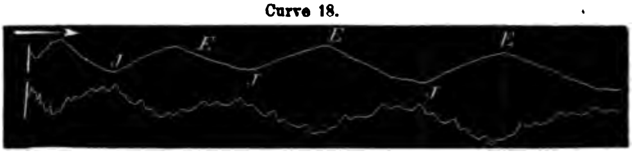
die oberflächlichen Athmungen von keinen nennenswerthen Blutdruckschwankungen begleitet, dass die letzteren aber deutlich hervortreten, wenn die ersteren nur etwas ausgiebiger ausgeführt werden; zweitens erkennen wir an ihnen gleichfalls in Uebereinstimmung mit dem Vorherigen die Volumszunahme im Verlaufe der Inspiration.

Curve 17.



Indess auffallend abweichend von diesem Resultate war ein anderes, das mir die Untersuchung eines kräftigen Kürassiers gab, insofern als der Blutdruck, wie die von ihm stammende Curve No. 18 zeigt, häufig fast entgegengesetzt zu den vorangestellten, an Menschen gewonnenen Resultaten sich verhielt. Das Volumen des Arms stieg vom Beginn bis zum Ende der Exspiration, um im Verlauf der Inspiration bis fast zum Ende der letzteren continuirlich abzusinken.

Curve 18.



Es war dieses Verhalten jedoch kein constantes, denn bald zeigte sich gegen Ende der Inspiration eine bereits beginnende Drucksteigerung, die unzweifelhaft und früher schon hervortrat, wenn ich den Kranken tiefer athmen liess, und bald trat unter den gleichen Versuchsbedingungen der entgegengesetzte Effect ein. Es brachte mich die Incongruenz der letzten Resultate auf die Vermuthung, es möchte

die Ursache davon in der vielleicht verschiedenen Stellung, die die Versuchsobjecte beim Versuche und bezw. während des Athmens einnehmen, gelegen sein. Von diesem Gesichtspunkte aus untersuchte ich dasselbe Individuum (Kürassier) in ruhiger horizontaler Lage und in aufrecht sitzender Stellung. Die so gewonnenen Curven No. 19 und 20 brachten denn auch ein constant entgegengesetztes Resultat und zwar so, dass die horizontale Lage zu übereinstimmenden, die sitzende Stellung zu von meinen früheren Versuchen abweichenden Ergebnissen führte.

Curve 19. In sitzender Stellung.



Curve 20. Horizontale Lage.



Derselbe Unterschied für den Erfolg der Untersuchung besteht bei der Anwendung des Cardiographen; auch hier führen die in sitzender Stellung gewonnenen Blutdruckschwankungen häufig zu inspiratorischen Erniedrigungen, während die in horizontaler Lage gezeichneten ein inspiratorisches Ansteigen des Blutdrucks ergeben.

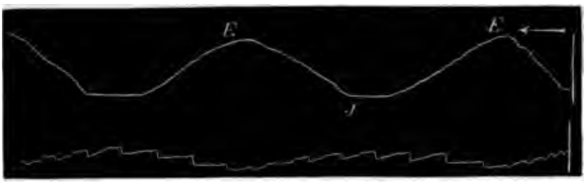
Für den Cardiographen hatte ich dieses Verhalten schon früher erkannt und die Ursache in der in der sitzenden Stellung nicht so freien Athmung und theilweisen Compression des Abdomens allein sehen zu dürfen gemeint. Indess kommen für diese Apparate weitere Fehlerquellen in Betracht, die leicht übersehen werden. Allerdings bedingt schon die verschiedene Stellung des zu Untersuchenden häufig ein verschiedenes Verhalten des Blutdrucks zur Athmung und zwar führt die aufrecht stehende Stellung zu gleichen Resultaten wie die horizontale Lage. Diese Beobachtung macht meines Erachtens jede weitere Ueberlegung darüber überflüssig, ob die in horizontaler Lage oder die im Sitzen gewonnenen Befunde die giltigen sind; denn unzweifelhaft ermöglicht die horizontale Lage eine freiere normalere Entfaltung des Respirationsapparates, wie die sitzende Stellung, wofür auch schon das Uebereinstimmen der ersteren mit dem Befund in der aufrechten Stellung spricht. Als Beleg für das eben Gesagte

dienen die Curven No. 21, 22 und 23, die von einem normal gebauten, gesunden Cand. med. K. in den genannten drei Stellungen gewonnen sind.

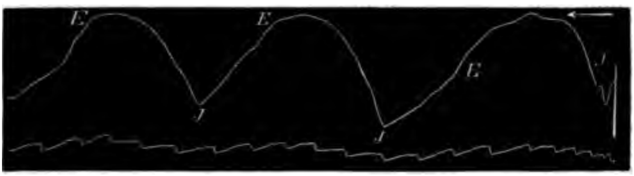
Curve 21. Im Stehen.



Curve 22. Im Sitzen.



Curve 23. Im Liegen.



Es scheint mir kaum nöthig nun noch besonders hervorzuheben, dass ich meine erst erwähnten Versuche an Menschen in der Bettlage ausgeführt und streng darauf gesehen, dass während des Versuches jede Bewegung der zu untersuchenden Extremität ausgeschlossen bleibe. Nichts desto weniger glaube ich, dass sich bei aller Vorsicht aber noch ein zweiter Fehler einschleichen kann, der nämlich, dass trotz aller Vorsicht mit der Respiration übereinstimmende und von ihr zweifelsohne abhängende Eigenbewegungen der betreffenden Extremität die fraglichen Blutdruckschwankungen da vortäuschen können, wo sie gar nicht, oder da auffallend verstärken, wo sie nur schwach vorhanden sind. Hierzu kommt noch das Eigenthümliche, dass auch diese falschen Wellen sich im obigen Sinne verschieden verhalten im Sitzen, Stehen und Liegen und ich halte darnach diesen Punkt für wichtig genug, um noch etwas ausführlicher auf ihn einzugehen.

Sehr wahrscheinlich haben wir es hier mit bei der Erweiterung des Thorax auftretenden Pectoraliswirkungen zu thun, wodurch indirect auch der zur Untersuchung kommende Vorderarm mitbewegt wird.

Von diesen Bewegungen überzeugte ich mich, was den Cardiographen betrifft, in der Weise, dass ich eine Coquille auf die Cubitalarterie und eine zweite auf eine andere Stelle des Vorderarms brachte, unter der sich absolut kein pulsirendes Gefäss durch die Palpation oder Aspection nachweisen liess. Der Erfolg war nun häufig der, wie ihn die Curve No. 24 zeigt, dass nämlich von beiden Stellen aus übereinstimmende respiratorische Schwankungen gewonnen wurden, davon die einen noch mit Pulsen besetzt waren.

Curve 24.



Dass die Schwankungen *a a a* nun etwa wirkliche Volumsschwankungen der betreffenden Extremität darstellen, wird Niemand annehmen wollen, der die Vollkommenheit des in Betracht kommenden Instrumentes nicht überschätzt. Dieser Fehler bleibt aber auch nicht ausgeschlossen bei der Anwendung des Fick'schen und des Mosso'schen Apparats. Denn ich fand, dass den respiratorischen analoge Wellen [1]) auch dann gezeichnet werden können, wenn man statt der Extremität einen anderen Körper, z. B. eine mit Wasser gefüllte Flasche in den Cylinder zum Theil hineinsteckt und dem Versuchsobjecte aufgibt, möglichst ruhig den aus dem Apparate herausragenden Theil der Flasche mit den Fingern zu umschliessen.

Curve 25.



Die Curvenlinien in No. 25 sind in dieser Weise gewonnen und zwar zum Theil (No. 25 *c* und *b*) von so zuverlässigen Versuchsobjecten, wie sie gewöhnlich zu unseren Untersuchungen uns nicht zur Verfügung stehen.

Endlich machte ich noch folgenden Versuch: Bei dem zuvor erwähnten Candidaten K. befestigte ich die Coquille wie zuvor auf

1) Wie weit diese Wellen mit denen von v. Basch und resp. von Mosso gefundenen identisch sind, lasse ich zunächst dahin gestellt (vgl. die volumetrische Bestimmung des Blutdrucks von v. Basch. 1876).

die Radialis, um den Oberarm derselben Seite gürtete ich eine Metallplatte, die einen lang ausgezogenen Glasfaden trug; den letzteren krümmte ich so, dass er unterhalb der Zeichenfeder des Tambours, der mit der Coquille in Verbindung stand, seine etwaigen von dem Oberarm mitgetheilten Bewegungen aufzeichnen konnte. Wenn ich auch durch die sehr lange und mannigfach gekrümmte Glasfeder keinen sicheren Maassstab für die In- bezw. Extensität der Armbewegung gewinnen konnte, so durfte ich doch jedenfalls aus dem Mangel einer von ihr gezeichneten geraden Linie auf ein unruhiges Verhalten der betreffenden Extremität schliessen. Dass aber wirklich den respiratorischen Blutdruckschwankungen sehr ähnliche auch auf diese Weise zum Vorschein gebracht werden können, das beweist z. B. die so gezeichnete Curve No. 26.

Curve 26.



Wie weit hiernach Untersuchungen, wie die vorliegenden, mit peinlichster Vorsicht ausgeführt und beurtheilt werden müssen, bedarf keiner weiteren Auseinandersetzungen.

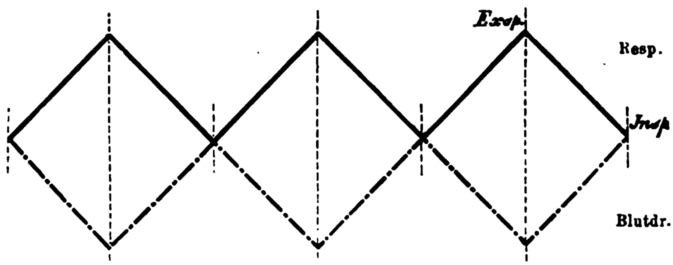
Die vorangestellten Versuchsreihen haben nun — wie ich glaube — zwanglos ergeben, dass bei Thieren und Menschen — sofern die Athmung irgend als normale bezeichnet werden kann und sofern überhaupt ein Einfluss derselben auf den Arterienblutdruck hervortritt, der letztere schon in der Inspiration und zwar im Verlaufe derselben eine Steigerung erfährt.

Wie ist dieser Befund mit der Mechanik der Respiration in Einklang zu bringen?

Bekanntlich hat der negative Druck im Thorax zur Folge, dass die in ihm gelegenen Gefässe dauernd mit mehr Blut gefüllt sind, als sie es unter anderen Verhältnissen hätten sein können. Die Inspiration vergrössert den negativen Druck und wirkt dadurch noch stärker ansaugend auf die ausserhalb des Thorax gelegenen Gefässe und vorzüglich auf die Venen; demgemäss sehen wir bekanntlich die letzteren sehr häufig an der Peripherie, am Halse, an den Vorderarmen in der Inspiration collabiren und zwar um so mehr, je weiter die Inspiration fortschreitet. Gemäss dieser Thatsache wäre es unfraglich richtig, die Inspiration gemeinhin als druckerniedrigend zu bezeichnen. Wollen wir diese Erscheinung schematisch darstellen,

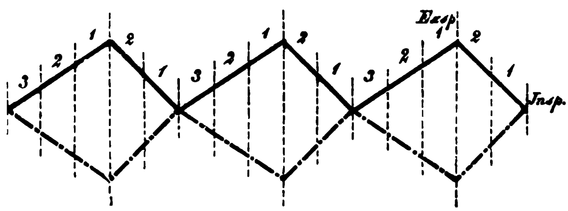
so müssen wir die den Venendruck anzeigende Linie um ebensoviel absinken lassen, als die Inspirationslinie ansteigt; denn ist es die inspiratorische Ausdehnung des Thorax, welche die druckerniedrigende Wirkung ausübt, so muss diese Wirkung um ebensoviel wachsen, um wie viel mehr der Thorax an Ausdehnung gewonnen hat, d. h. wie folgt:

Fig. c.



Insofern die Annahme richtig ist, dass auch der arterielle Blutdruck in der Inspiration absinkt, wäre das vorangestellte Schema in gleicher Weise auf den Arteriendruck zu beziehen. Wie schwer verständlich es nun auch ist, eine gleichzeitig vor sich gehende Entleerung in den Körpervenen und Arterien [1]) anzunehmen und zwar wegen der hierdurch geradezu undenkbaren Ueberfüllung des intrathoracischen Gefässsystems, so wollen wir diese Annahme doch und damit jenes Schema zunächst festhalten. Einzelne Aenderungen werden indess das letztere aus anderen Ueberlegungen heraus treffen müssen; nämlich erstens, weil die Dauer der einzelnen Respirationsphasen nicht gleich lang, sondern die Exspiration länger ist als die Inspiration; gesetzt, dass das Verhältniss der Inspiration zur Exspiration etwa wie 2 : 3 sich verhält, so würde sich das Schema für die gleichzeitige arterielle Blutdruckcurve also gestalten.

Fig. d.



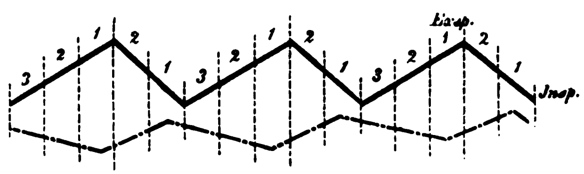
Allein die Steigerung wie der Abfall des Blutdrucks ist zweitens erst die Folge, die Wirkung der einen wie der anderen Respirations-

1) Das indess thatsächlich gegensätzliche Verhalten beweist schon die Curve No. 7.

phase, d. h. Beginn der Inspiration und Beginn der Exspiration sind zeitlich nicht als gleichwerthig zu setzen mit Beginn des Druckabfalls und mit dem der Steigerung; nothwendig muss die Wirkung zeitlich der Ursache nachfolgen. Von diesem Gesichtspunkte aus erwarten wir z. B. den Beginn des Pulses nicht gleichzeitig mit dem Beginn des Spitzenstosses, vielmehr gilt es als feststehende Thatsache, dass der Puls je nach der Entfernung vom Herzen später anhebt, als der Beginn der ihn bewirkenden Systole der Ventrikel. Es ist diese Auseinandersetzung keineswegs eine theoretische, vielmehr entspricht sie thatsächlichen Verhältnissen, von denen man sich mit Leichtigkeit im Experiment überzeugen kann. Denn beispielsweise ist ja daran kein Zweifel, dass die Inspiration — wie wir es auch angenommen — auf die Venen des Körpers aspirirend wirkt; beobachtet man nun die Entfaltung dieser Wirkung am Quecksilbermanometer, das man in geeigneter Weise, z. B. mit der Vena jugularis in Verbindung gesetzt, so sieht man mit grosser Deutlichkeit, wie das Absinken des Venendrucks nicht gleich mit dem Eintritt der Inspiration und sein Ansteigen nicht gleichzeitig mit dem Beginn der Exspiration erfolgt, sondern es folgen diese Wirkungen auf den Blutdruck den sie verursachenden Respirationsphasen ziemlich träge nach. Den Beweis hierfür finden wir in der Curve No. 6.

Lassen wir darnach ein ganz willkürlich minimales Zeittheilchen Inspirationswirkung, d. h. der Inspiration vergehen, ehe wir dessen Wirkung auf den Puls erwarten und annehmen, so müssen wir das Schema etwa wie folgt ändern.

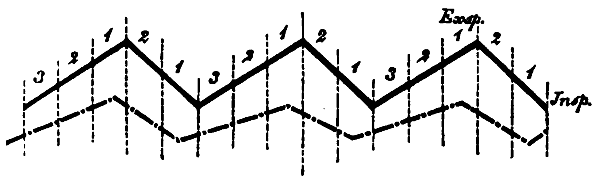
Fig. e.



Nach diesem Schema würde das Maximum der arteriellen Drucksteigerung im Beginn der Inspiration zu suchen sein, von da ab ein zunehmender Druckabfall, im Beginn der Exspiration das Druckminimum und mit der Weiterentwickelung der Exspiration die successive Erhöhung des mittleren Arteriendrucks. Vergleichen wir damit die vorangestellten Curven, so entspricht diesen Anforderungen vollkommen nur die sub No. 1 und in geringerem Grade die sub No. 15. Die erste Curve ist von einem narkotisirten Hunde gewonnen, dessen Athmung namentlich in Bezug auf die Exspiration als pathologische

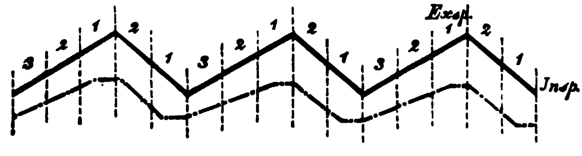
bezeichnet werden musste — ein Verhalten, das auch gerade für die Curve No. 15 an der betreffenden Stelle besonders hervorgehoben wurde. Abweichend von diesem Schema verhalten sich auch die meisten übrigen veröffentlichten Blutdruckcurven so bei Landois, Riegel, Sommerbrodt u. s. w. In Uebereinstimmung hiermit steht indess der für die Venen allein gefundene respiratorische Verlauf des Blutdrucks, von dem wir jedoch nachgewiesen haben, dass er sich entgegengesezt zu dem in den Arterien verhält. Wir werden so darauf hingelenkt, auch für diesen Gang der Auseinandersetzung den entgegengesetzten Weg zu betreten und wir wollen für das folgende Schema in der That annehmen, dass die Inspiration eine Steigerung des Druckes in den Arterien bewirkt. Wir werden hierbei für die Respirations- und Blutdruckschwankungen — sofern sie wieder durch gerade Linien gegeben werden — Parallelen erhalten müssen, die im Beginn der Inspiration wie der Exspiration wegen der später erfolgenden inspiratorischen und bezw. exspiratorischen Wirkung eine anfängliche Divergenz darbieten.

Fig. f.



Unfraglich beginnt dieses Schema sich bereits den meisten unserer gefundenen Curven in seinem Verlauf zu nähern; hierbei bin ich mir wohl bewusst, dass in dem Schema nicht blos der spätere Eintritt der inspiratorischen oder exspiratorischen Wirkung, sondern auch die im Beginn der Inspiration andauernde exspiratorische, im Beginn der Exspiration ein Zeittheilchen währende inspiratorische Nachwirkung ausgedrückt ist. Dieses Verhalten entspricht dem That-

Fig. g.



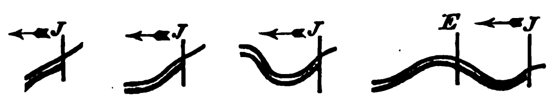
sächlichen insofern — und wir wollen dies für die Folge annehmen — als durch den Beginn der einen Respirationsphase zunächst nur die letzte Wirkung der vorherigen zum Theil compensirt wird, d. h.

dass der Blutdruck ein Zeittheilchen annähernd constant bleibt und zwar so lange, bis die der betreffenden Respirationsphase eigenthümliche Wirkungsweise sich merkbar macht.

Vergleichen wir die beiden zuletzt gewonnenen Schemata miteinander, so erkennen wir in beiden nicht selten zur Beobachtung kommende Blutdrucktypen, vorausgesetzt, dass erhebliche Respirationsstörungen fehlen; indess den Durchschnittstypus geben sie einzeln nicht wieder, mit grosser Deutlichkeit thut dies jedoch die Verbindung beider. Die Nothwendigkeit dieser Combination erhellt nun aus folgender Ueberlegung.

Die Inspiration wirkt, wie wir bereits zuvor hervorgehoben haben, ansaugend im Beginn auf das ganze Körpergefässsystem; im weiteren Verlaufe aber macht sich dieser Zustand vorzüglich auf die dünnwandigen Venen geltend. Die letzteren werden nach dem Thorax hin entleert, und indem der rechte Vorhof und Ventrikel jetzt besser, reichlicher gefüllt werden, bringen die nächsten Herzcontractionen auch mehr Blut in das linke Herz und damit in die Aorta, d. h. die rhythmischen Füllungen der letzteren werden reichlicher, wodurch auch der mittlere Füllungszustand gehoben werden kann. Im Beginn der Inspiration wird sich hiernach eine Druckerniedrigung (Fig. h) im arteriellen Gefässsystem entwickeln müssen, welche — wenn nur die Inspiration so lange andauert, als das aus den Venae cavae aus-

Fig. h. i. k. l.



geschöpfte Blut nach links und damit in die Aorta hinüber gelangt — sich nicht nur sofort ausgleicht (Fig. i), sondern durch die fortdauernd beförderte Entleerung der Venen sogar übercompensirt wird, d. h. zu einer auch sicht- und fühlbaren Steigerung (Fig. k) führt.

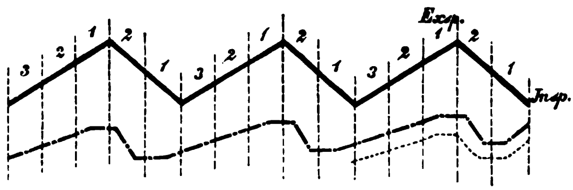
Umgekehrt wirkt die Exspiration anstauend auf das Venensystem; die in die Exspiration fallenden Contractionen des Herzens bespeisen ihre Arterien im Beginn zunächst mit dem durch die Inspiration nach dem Thoraxinnern geschafften Blutvorrath; im weiteren Verlaufe der Exspiration tritt aber durch Ansammlung des Körperblutes in den Venen eine Abnahme in der Füllung der Thoraxgefässe und damit eine mangelhaftere Füllung der Ventrikel, d. h. auch der Arterien ein, wodurch die rhythmische Füllung der Arterien und damit der Arteriendruck um so mehr sinkt (Fig. l), je weiter die Exspiration vorschreitet. Dass auch hier zwischen dem in der

Exspiration noch anhaltenden inspiratorischen und dem eigentlichen exspiratorischen Drucke eine Niveaugleichheit erzielt werden wird, bedarf weiter keiner Auseinandersetzung.

Da nun zu Ende der Exspiration das Arteriensystem am mangelhaftesten gefüllt ist, so wird die darauf folgende inspiratorische Aspiration des Thorax namentlich wenn sie rasch, forcirt vor sich geht, sich gewiss um so leichter druckerniedrigend auf dasselbe erweisen können, als auch ohnedies im Beginn der Inspiration, selbst wenn sie nicht mit besonderer Kraft ausgeführt wurde, die weitergehende druckerniedrigende Wirkung von der Exspiration her noch zu erwarten ist.

Diese beiden Momente zusammen bedingen nun eine thatsächliche häufig zur Beobachtung kommende, nicht unerhebliche Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks im Beginn der Inspiration, die sich im weiteren Verlaufe derselben der obigen Auseinandersetzung gemäss ausgleicht und so zu folgendem Schema führt, das augenscheinlich auch mit der von Landois[1]) als normal vorangestellten respiratorischen Blutdruckcurve im Wesentlichen übereinstimmt.

Fig. m.



Die theoretischen Betrachtungen, durch die wir zu dem Schema für die normale Einwirkung der Respiration auf den Blutdruck gelangt sind, bedürfen noch mannigfacher Beweise ihrer Berechtigung, auf die wir sogleich eingehen wollen, während die in den möglichen Veränderungen des Schemas enthaltenen weiteren Folgerungen ihre Anwendung bei der Besprechung pathologischer Zustände finden sollen.

Wir haben bisher zur Erklärung unserer Versuchsergebnisse und zur Construction des Schemas angenommen, dass die den Arteriendruck steigernde Wirkung der Inspiration auf dem reichlichen Zufluss des Venenblutes nach dem Thorax beruhe; die gleichzeitig erfolgende Entleerung der Arterien haben wir, gestützt auf die betreffenden Untersuchungen, in Abrede stellen zu dürfen geglaubt; aber gesetzt die letztere wäre vorhanden, so würde sie gewiss nur durch den inspiratorisch beschleunigten Abfluss des Blutes aus den Arterien durch die Capillaren zu Stande kommend gedacht werden können.

1) vgl. auch Fig. a und b.

Betrachten wir nun die sich entwickelnde Inspiration eines Individuums, das wir am Pneumatometer inspiriren lassen, so wissen wir, dass dasselbe im Beginn der Inspiration einen höheren negativen Werth zeigt als gegen Ende der letzteren[1]; die im Beginn relativ sehr hoch aspirirte Quecksilbersäule fällt schnell herab und schwankt gegen Ende der Inspiration auf einer mittleren Höhe. Die Aspiration der Lungen, der negative Druck im Thorax ist somit im Beginn der Inspiration stärker als im weiteren Verlaufe derselben und dem entsprechend werden die günstigeren Verhältnisse für die Entleerung der Arterien durch die Capillaren sich vermindern vom Beginn zum Ende der Inspiration hin. Könnte man sich die Blutcirculation nur durch die Bewegungen der Lungen unterhalten vorstellen, so könnten wir uns auch weiterhin sehr wohl denken, dass die Inspiration thatsächlich das Arterien- wie das Blut der peripheren Venen nach dem Thorax nicht nur hinzieht, sondern auch dort festhält, wie der angezogene Stempel einer Spritze den Inhalt eines Gefässes; die Exspiration würde analog dem vorgetriebenen Spritzenstempel das Blut wieder peripherwärts treiben[2]. Damit die collabirenden Lungen sich ihres Inhalts entledigen können, müssen wir uns weiter vorstellen dass das Blut nicht blos in die intrathoracischen grossen Gefässstämme gebracht, sondern auch in die Lungengefässe hinein durch die Inspiration aspirirt worden ist, wie etwa die in den Cylinder einer Spritze eindringende Flüssigkeit auch von dem mit imprägnirbarem Zeuge umwickelten Stempel, so weit möglich, aspirirt wird.

So ähnlich nun auch die Vorgänge hier und dort scheinen und so sehr sie — wenn sie dem Thatsächlichen entsprächen — zu Gunsten der inspiratorischen Druckerniedrigung im ganzen peripheren Gefässgebiet angeführt werden könnten, so sehr sind dieselben indess bei einer näheren Prüfung von einander verschieden; denn erstens nimmt die Aspirationskraft der Lungen mit der Zunahme der Inspirationsphase ab und zweitens aspiriren die Lungen nicht blos das Venenblut nach dem Thorax und (durch Vermittelung des Herzens) in sich hinein, sondern sie nehmen auch die von aussen nachrückende atmosphärische Luft in die Lungenalveolen auf. Denken wir uns daher immer noch die Lungen allein als Cir-

---

1) Diese Erscheinung ist um so deutlicher ausgesprochen, je schneller die Einathmung von Statten geht.

2) und zwar entgegengesetzt der Inspiration mit einer gegen das Ende der Exspiration zunehmenden oder auf der Höhe des positiven Drucks mindestens gleichbleibenden Kraft — wie die Exspiration am Pneumatometer lehrt.

culationsapparat und das von der Peripherie dahin gebrachte Blut von ihnen festgehalten, so wird jetzt die in die Alveolen eindringende Luft gegen die Wandungen derselben anpressen, einen positiven Druck gegen die dort befindlichen Gefässe ausüben und den Inhalt aus denselben zu verdrängen suchen; ohne diese Wirkung weiterhin auch auf die grossen extrapulmonalen, intrathoracischen Gefässe auszuführen, die bei der relativen starren Umkleidung des Thoraxinnern erfolgen muss, sehen wir somit, dass das durch den Beginn der Inspiration nach dem Thoraxinnern gebrachte Blut durch denselben Respirationsact auch wieder peripherwärts ausgetrieben werden könnte; peripherwärts, d. h. in die peripheren Arterien, da nur hierhin, wie eine Berücksichtigung des Klappenmechanismus der einzelnen Gefässgebiete ergibt, sich ein offener Weg zeigt.

Während wir nach dieser Betrachtung einerseits die im Beginn der Inspiration erfolgende Füllung der intrathoracischen grossen Gefässe, die begünstigtste Entleerung der peripheren Arterien durch die Capillaren, im weiteren Ablauf derselben aber die Abnahme der schnelleren arteriellen Entleerung[1]), sowie die nach den letzteren hin propulsiv wirkende Luft in den Alveolen als wohl unfraglich erwiesen betrachten können, wäre andererseits jedoch darüber noch der Beweis zu liefern, dass im Ausdehnungszustande der Lungen, die in ihnen verlaufenden Gefässe thatsächlich geeignet sind in gleichem Maasse das Blut in sich aufzunehmen, in dem es reichlich nach dem Thorax zugeströmt ist. In dieser Beziehung dürfen wir uns aber nur mit Bergmann[2]) veranschaulichen, „dass ein jedes blasenförmige Organ, dessen Wände von Blutgefässen durchzogen sind, bei einer bestimmten Stufe der Ausdehnung die stärkste Füllung der Gefässe möglich macht, während bei einer geringeren Ausdehnung die Gefässnetze durch Zusammenknicken und Krümmen etwas weniger Blut enthalten können ...... u. s. w." Desgleichen hat Haller[3]) nachgewiesen, „dass eine collabirte Lunge sich schlechter injicirt, als eine mit Luft gefüllte." Allerdings meinen Quincke und Pfeiffer[4]) die Ursache für diese letzte Erscheinung in Versuchsbedingungen zu finden, die denen am lebenden Organismus

1) Die Berücksichtigung des zuvor erwähnten Vorganges des inspiratorischen negativen und des exspiratorischen positiven Druckes am Pneumatometer ergibt nach der obigen Auseinandersetzung auch ohne Weiteres die entgegengesetzte Wirkung der Exspiration auf den arteriellen Blutdruck.

2) Wagner's Handwörterbuch. Bd. II.

3) ibid.

4) Ueber den Blutstrom in den Lungen. Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv. 1871.

nicht entsprechen. Dem gegenüber erhielten jedoch dieselben Autoren in ihren Versuchen an frisch getödteten Thieren das mit dem vorangestellten durchaus correspondirende Resultat, „dass die Durchflussmengen (durch den Lungenkreislauf) im Allgemeinen um so mehr zunehmen, je stärker die Lunge ausgedehnt ist"[1]) und dass ausserdem auch „wenn die Aufblasung (der Lungen) durch Verminderung des pleuralen Druckes geschieht, die Capacität des Lungengefässgebietes eine Zunahme erfährt.

Gesetzt jedoch, es beständen Strömungswiderstände der genannten Art in der inspiratorisch erweiterten Lunge, wie Quincke und Pfeiffer schliesslich anzunehmen geneigt scheinen, dann hätten wir nachzusehen, ob nicht die Thätigkeit des Herzens, des bisher unberücksichtigten Hauptorgans der Circulation, diese Hindernisse auszugleichen vermag. Es käme in dieser Beziehung darauf an zu erforschen, ob auch und wie das Herz im Stande ist, das während der Inspiration in den rechten Vorhof unbedingt reichlicher zufliessende Blut in gleicher Menge nach dem linken Ventrikel zu schaffen; die dem Herzen hierzu zu Gebote stehenden Mittel wären selbstverständlich entweder eine grössere Entfaltung seiner Contractionen, d. h. eine Verstärkung seiner Herzthätigkeit oder aber, bei Gleichbleiben dieser, eine Steigerung der Frequenz bezw. drittens eine Vermehrung der Arbeit des Herzens nach beiden Seiten hin.

Dass das Herz — ganz im Allgemeinen — sehr erheblichen Hindernissen im Lungenkreislaufe mit Leichtigkeit und in der vollkommensten Weise compensatorisch begegnen kann, das haben die jüngst publicirten Untersuchungen von Lichtheim[2]) genügend dargethan. Ich will vorausschicken, dass auch unter unseren Verhältnissen die Herzthätigkeit sich der Art verändert zeigt, dass einerseits in der That der Ausgleich etwaig bestehender Hindernisse ohne Weiteres möglich wäre, andererseits die nachgewiesene Steigerung des arteriellen Blutdrucks in der Inspiration sich zwanglos erklären lässt; denn während der genannten Respirationsphase zeigt sich nicht nur die Frequenz der Herzschläge, sondern auch die Intensität derselben nicht unbeträchtlich vermehrt.

---

1) Die von Quincke und Pfeiffer in derselben Arbeit erhaltenen entgegengesetzten Resultate können hier als der obigen Auffassung entgegenstehende darum nicht herangezogen werden, weil dieselben unter der Anwendung eines positiven Druckes, d. h. unter Bedingungen erlangt sind, die dem physiologischen Vorgang bei der Inspiration nicht entsprechen.

2) Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluss auf den Blutdruck. Berlin 1876.

Auf die erstere Veränderung der Herzaction ist bereits von Einbrod u. A. aufmerksam gemacht worden, für deren Richtigkeit entgegengesetzten Ansichten gegenüber die Curven No. 22 und 23 als Beweise dienen können.

Aber auch die Intensität der einzelnen Herzschläge ist verstärkt — eine Thatsache, die bisher gar nicht beachtet oder direct im entgegengesetzten Sinne gedacht worden ist. Allerdings ist es schwer die Intensität der Herzschläge bei Menschen direct zu messen, denn das Herz liegt in den einzelnen Respirationsphasen der Brustwand nicht gleich an; die Beurtheilung der ersteren aus dem Wachsen oder dem Abfall der Einzelpulse würde vielleicht mehrfacher Deutung unterliegen können; sicher wäre immer nur der vom Herzen resp. durch den Herzstoss selbst registrirte Nachweis seiner stärkeren oder schwächeren Contraction. Diese Möglichkeit ist nun da gegeben, wo das Herz aus einer zunächst unbestimmten Ursache während der In- und Exspiration unverrückbar der Brustwand anliegt.[1]) Von zweien derartigen Fällen stammen die Curven 27 und 28, die mit dem Cardiographen von der Stelle des Spitzenstosses aus gewonnen sind.

Curve 27



In diesen Curven liegt ein Theil der einzelnen, durch die Herzsystole bedingten Erhebungen entsprechend der inspiratorischen Ausdehnung des Thorax auf einem höheren Niveau als ein anderer, der in die Exspiration fällt; der erstere zeigt mit aller Deutlichkeit eine Vergrösserung der Ascensionen, die wohl ohne Weiteres als Folge inspiratorisch kräftiger Herzschläge angesprochen werden darf. Da indess diese Zunahme der herzsystolischen Ascensionen, wie zuvor erwähnt, anders gedeutet worden, so will ich noch darauf hinweisen, dass ich das gleiche Ergebniss in einem anderen ganz unzweideutigen Falle erhielt. Bei einem traumatischen Pneumothorax, der nach aussen eine handtellergrosse Oeffnung hatte, war der linke Pleuraraum sowie (durch das Mediastinum) die Bewe-

Curve 28



1) Diese Zustände beruhen übrigens nicht immer, wie Riegel meint, auf entspr. mediastinalen Verwachsungen (Zur Lehre von den Pericardialverwachsungen. F. Tuczek. 1877. Berl. Klin.).

gungen des Herzens durch Aspection und Palpation in selten vollkommener Weise zu studiren. An diesem Kranken benutzte ich u. A. den Luftraum des linken Thorax zur Uebertragung der in demselben durch die Bewegungen des Herzens hervorgerufenen Luftverdichtungen — und Verdünnungen, indem ich die äussere Oeffnung an der Thoraxwand — so weit möglich durch einen breiten Kautschukgurt schloss. In eine kleine Oeffnung dieses Gurtes, die über der Thoraxöffnung lag, war luftdicht ein elastischer Schlauch eingefügt, der weiterhin mit dem Marey'schen Tambour u. s. w. in Verbindung gesetzt wurde. Die Curve No. 29 stammt von jenem Kranken, dessen genauere Beschreibung hier füglich übergangen werden darf.

Curve 29.



Sie zeigt dasselbe Resultat wie in den beiden letzten Fällen, nur ist die Zeichnung nicht so vollkommen; berücksichtigen wir indess, dass der Kranke, als ich die Zeichnung von ihm aufnahm, im elenden Kräftezustand sich befand und notorisch nur mit einer Lunge athmete, so werden wir die immerhin doch sehr deutlichen Vergrösserungen der in die Inspiration fallenden Ascensionen der Herzschläge als unzweideutigen Beweis ihrer derzeitigen Verstärkung ansehen dürfen.

Je zweifelhafter nun jene mit Quincke und Pfeiffer präsumirten Strömungshindernisse in der Lunge während der Inspiration sind, um so näher liegt es nach anderen Ursachen für die nachgewiesene Verstärkung der Herzthätigkeit und die Vermehrung der Frequenz der Herzsystolen nachzusehen. Es wäre wohl denkbar, dass durch die inspiratorische Ausdehnung der Lungen direct oder indirect (durch Vermittlung des hierbei geänderten Chemismus des Blutes) Innervationsveränderungen an den nervösen Centren jene Ursache darstellte; näher liegend scheint mir indess, dass das Herz seiner durch Inspiration bedingten allgemeinen stärkeren Füllung, d. h. dem in ihm selbst gesetzten höheren Drucke eine in der eben nachgewiesenen Veränderung seiner Thätigkeit sich kundgebende grössere Kraftleistung entgegenstellt.

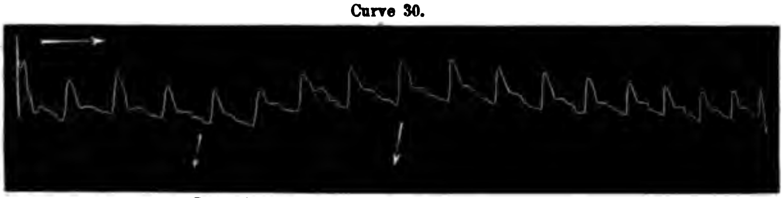
Für diese Auffassung und entgegen dem etwaigen Einwand, dass jene Verstärkung der Herzschläge, nach Maassgabe der angewandten Registrirapparate, von einer Verstärkung der Action nur des rechten Ventrikels herrühren könnte, sprechen ebenso die an den vorangestellten Arterienpulscurven nachgewiesene inspiratorische Erhöhung der den mittleren Blutdruck anzeigenden Wellenlinie, wie anderer-

seits die Thatsache der gleichzeitigen Pulsvermehrung; bezüglich der letzteren hat nämlich Stezinsky[1]) experimentell nachgewiesen, „dass mit dem Steigen des arteriellen Blutdrucks die Frequenz der Pulse wächst“, dass dies aber nicht der Fall ist, wenn der Blutdruck nur im rechten Herzen vermehrt ist.

Aber wir besitzen noch andere Zeichen an den von der Arterie gewonnenen Pulscurven zur Beantwortung der vorliegenden Frage, die ich aus praktischen Gründen bisher ganz unberücksichtigt gelassen habe. Es sind dies Veränderungen, die mehr den Charakter des Einzelpulses betreffen und welche bisher nur an solchen Curven studirt sind, die mit Hülfe eines Sphygmographen gewonnen worden.

Um nun ohne Weiteres meine Resultate auch mit denen vergleichen zu können, die diesen Weg der Untersuchung eingeschlagen und vor Allem, um die noch zu besprechenden Veränderungen des Einzelpulses während der Respiration berücksichtigen zu können, habe ich in den nachfolgenden Fällen den Marey'schen Sphygmograph in Anwendung gebracht und mich dabei bemüht, genau den Eintritt der Inspiration, sowie den der Exspiration zu markiren.

Curve 30.



J.-Beginn. E.

Die Curve No. 30 ist von einem kräftigen 40jährigen Manne: dieselbe ist mit einer Reihe von Veränderungen ausgestattet, deren Bedeutung wir im Voranstehenden des Ausführlichen besprochen haben. Ich erwähne nur kurz, dass wir auch hier wieder im Beginn der Inspiration das schnell vorübergehende Absinken der ganzen Wellenlinie, weiterhin das allmähliche Ansteigen derselben bis zu Ende der Inspiration, sowie die im Beginn der Exspiration anhaltende Steigerung, in ihrem weiteren Verlaufe dagegen den Abfall derselben wiederfinden; in Uebereinstimmung mit unseren Auseinandersetzungen zeigt sich zweitens auch hier die inspiratorische Zunahme der Ascensionen der einzelnen Pulse, d. h. ihre zunehmend stärkere herzsystolische Füllung und ihre allmähliche Abnahme in

1) Von dem Einflusse des intracardialen Blutdruckes auf die Häufigkeit der Herzschläge. Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium in Würzburg. A. v. Bezold. 1867 (Leipzig).

der Exspiration im gleichen Verhältniss zur ganzen, den mittleren Blutdruck andeutenden Wellenlinie; dem entsprechend erscheinen auch drittens die Descensionslinien für die exspiratorischen Pulse relativ länger als für die inspiratorischen. Diese dritte Eigenthümlichkeit, mit der im engsten Zusammenhange die jeweilige Lage der Grossincisur bezw. der Rückstosselevation steht, habe ich nun bisher aus dem genannten Grunde ebenso wie die an der Pulszeichnung häufig erscheinenden sog. Elasticitätselevationen nicht weiter berücksichtigt.

Nach Landois, dessen ausgezeichnetes Werk über den Arteriendruck wir bereits erwähnt haben, findet sich die Rückstosselevation in der Pulscurve um so deutlicher ausgeprägt und um so tiefer liegend, je niedriger der Arteriendruck und um so höher an der Descensionslinie aufsteigend und um so schwächer je höher der letztere; mit dem Grade der Spannung der Arterienmembran nimmt die Anzahl der Elasticitätselevationen zu und die letzteren rücken um so höher gegen den Curvengipfel hinan, je mehr der Blutabfluss aus der Arterie gehemmt ist; bei sehr geringer Spannung der Arterienwände fallen die Elasticitätsschwingungen weg. In voller Uebereinstimmung hiermit findet denn auch Landois, desgleichen Wolff so wie alle Uebrigen, die nach ihm den Einfluss der Respiration auf den Puls am Menschen graphisch dargestellt haben, dass in der Inspiration die Rückstosselevation zunimmt und mit ihr die Descensionslinie, dass beide geringer werden und die erstere sammt den Elasticitätselevationen, die nunmehr deutlicher hervortreten, höher hinaufstrecken in der Exspiration, denn, heisst es bei den betreffenden Autoren, in der Inspiration nimmt der Arteriendruck ab, in der Exspiration steigt derselbe. Die vorangestellte Curve, der ich noch die folgende No. 31 von einem Studirenden der Medicin (W.) hinzufüge,

Curve 31.



J.-Anfang. E.

zeigen nun, dass wie in Bezug auf das bisher Besprochene, so auch auf die eben genannten Eigenthümlichkeiten der Pulse ein Irrthum herrscht, der sich lediglich nur daraus erklären lässt, dass die Curven zeitlich nicht genau genug in Beziehung zu den einzelnen Respirationsphasen gebracht und stets von dem Gesichtspunkte der inspi-

4*

ratorischen Druckerniedrigung des Arteriensystems aus betrachtet worden sind. Beide Curven zeigen übereinstimmend mit Zunahme der Inspiration ein Kleinerwerden der Descensionslinie, ein Hinaufsteigen der Rückstosselevation, ein deutlicheres Hervortreten sowie eine numerische Zunahme der Elasticitätselevationen; diese Zeichen vermehrter arterieller Spannung bleiben bestehen im Beginn der Exspiration, verschwinden jedoch, je mehr die letztere sich entwickelt, um hiermit zugleich die Zeichen der Spannungsabnahme in der Arterie hervortreten zu lassen. Ich übersehe an diesen beiden Pulscurven keineswegs, dass in den ersten 1—3 Erhebungen die Descensionen länger werden und sich mit einer grossen Rückstosselevation bei fast vollständigem Mangel der Elasticitätselevationen verbinden; die Ursache dieser scheinbaren Paradoxie wird ebenso dem nicht entgangen sein, der die obigen Auseinandersetzungen genau verfolgt hat, wie andererseits die weitere Uebereinstimmung der sphygmographischen Zeichen der Drucksteigerung mit den vorher besprochenen einen neuen Beweis für die Richtigkeit unserer Auffassung liefert. Bei der Gelegenheit glaube ich schliesslich hervorheben zu müssen, dass in Bezug auf die Rückstosselevation zuweilen Unregelmässigkeiten zu beobachten sind, die die Verwerthbarkeit dieses Zeichens für den Grad der bestehenden Spannung in der Arterie sehr in Frage stellen. Diese Thatsache scheint Riegel und Frank in ihrer Arbeit über den Einfluss der verdichteten und verdünnten Luft auf den Puls gleichfalls aufgefallen zu sein und ich möchte wohl meinen, dass die Lehre von der Rückstosselevation ihren Abschluss bisher noch nicht erreicht hat; es ist mir nicht unwahrscheinlich, dass ihre volle Erkenntniss in naher Beziehung steht zu der Frage nach der activen Diastole des Herzens, mit deren Abschluss wahrscheinlich auch für die Lehre von der Dicrotie des Pulses ein neues Entstehungsmoment gewonnen werden wird.

Wir haben uns die Wirkung der Respiration auf den Blutdruck demnach — um kurz zu resümiren — so vorzustellen: dass die Inspiration durch die im Beginn derselben bewirkte schnellere Entleerung der Arterien durch die Capillaren häufig zu einer merklichen Herabsetzung der mittleren Arterienfüllung, im weiteren Verlaufe aber zu der entgegengesetzten Wirkung führt, weil

1. die Aspirationskraft der Lungen mit der Zunahme der Inspirationsphase abnimmt, wodurch die günstigeren Bedingungen für die Entleerung der Arterien geringer werden;

2. weil die im Verlaufe der Inspiration immer reichlicher in die Lungen eindringende atmosphärische Luft eine Verdrängung der in

den pulmonalen Gefässen, unter dem Einfluss der Inspiration vermehrten Blutmenge nach dem linken Herzen hin begünstigt;

3. weil in der Inspiration die in die intrathoracischen Venen beschleunigt zuströmenden Blutmassen durch die kräftigeren und frequenteren Herzcontractionen mit Leichtigkeit wieder dem grossen Kreislaufe zugeführt werden;

4. dass andererseits die exspiratorische Abnahme der Frequenz und der Intensität der Herzcontractionen, die event. Anstauung des Blutes in den Venen u. s. w. schliesslich zu einer Abnahme des mittleren arteriellen Blutdrucks führen muss, die nur darum nicht so schnell kenntlich wird, weil im Beginn der Exspiration die dieser selbst zukommende, der Steigerung des mittleren Blutdrucks ungünstige Wirkung noch nicht hervorgetreten ist;

5. dass im Allgemeinen der Beginn einer Respirationsphase und der Eintritt ihrer Wirkung auf den Blutdruck sich zeitlich nicht decken, sondern zu einander etwa in demselben zeitlichen Abhängigkeitsverhältnisse wie Herzstoss und Puls gedacht werden müssen u. s. w.

(Fortsetzung folgt.)

IV.

Versuche über Lungenatelektase.

Von

Professor Lichtheim

in Bern.

So überaus einfach es war, eine Erklärung für das Zustandekommen der angeborenen Lungenatelektase zu geben, so viel Schwierigkeiten hat die Deutung der erworbenen Lungenatelektase, des Lungencollapsus, wie man diesen Zustand auch genannt hat, ihren Autoren gemacht.[1]) Bekanntlich ist diese Affection als eine sehr häufige Complication der Bronchitis des Kindesalters zuerst von Legendre und Bailly[2]) erkannt worden. Nachdem sie vorher mit den entzündlichen Verdichtungen des Lungenparenchyms confundirt worden, höchstens für eine besondere Form derselben gehalten worden war, betonten Legendre und Bailly zuerst die nicht entzündliche Natur derselben und nahmen an, dass die Lunge einfach in ihren Fötalzustand zurückgekehrt sei. Den Grund für die Entstehung des état fétal — so nannten sie die Affection — suchten sie darin, dass theils durch mangelhafte Respirationsbewegungen, theils durch Verstopfung der Bronchien mit Secret, die Luft in einzelne Theile der Lunge nicht eintreten könne. „Sobald die Luft in gewisse Theile der Lunge nicht mehr dringt und sich darin nicht erneuert, so fallen die Lungenbläschen in Folge der dem Lungengewebe eigenthümlichen Elasticität zusammen und auf diese Weise entsteht der Fötalzustand.“[3])

Dass die Erklärung in dieser einfachen Fassung unhaltbar ist, liegt auf der Hand, denn die Elasticität der Lunge reicht, wie wir

1) Es ist wohl kaum nöthig zu versichern, dass ich hierunter die Compression der Lungen, wie sie durch grosse Pleuraexsudate und andere den Thoraxraum beschränkende Momente herbeigeführt wird, nicht verstehe.

2) Arch. gén. Janv. Mars. 1844.

3) Légendre, Klinische und anatomisch-pathologische Untersuchungen über die wichtigsten Krankheiten des Kindesalters. Deutsch von Oppermann. Berlin 1847. S. 152.

aus einer Reihe von Erfahrungen wissen, auf die ich später zu sprechen komme, nicht aus, um die Lunge luftleer zu machen. Es kehrt jedoch der Kern dieser Erklärung in etwas ausführlicherer Begründung vielfach wieder, und zunächst schien sie eine Stütze zu gewinnen durch eine Reihe von Versuchen welche Traube in seiner bekannten Arbeit über die Lungenveränderungen nach Durchschneidung der Vagi mittheilte.[1]) Traube zeigte einmal, dass der künstliche Verschluss eines Bronchialrohrs eine Atelektase der von demselben versorgten Lungengebiete zur Folge hat, zweitens dass dieselbe Veränderung der Lunge eintritt, wenn die betreffende Thoraxhälfte weit eröffnet wird. In beiden Fällen ist der atelektatische Lungentheil dem Luftwechsel entzogen gewesen, das eine Mal durch Verstopfung des zuführenden Bronchus, das andere Mal, weil wegen der Eröffnung der Pleurahöhle die Lunge den Respirationsbewegungen nicht folgen konnte. Traube selbst freilich war weit davon entfernt zu glauben, dass damit eine Erklärung für die Genese der Erscheinung gewonnen sei. „Wir stehen hier“ — sagte er — „an der Grenze eines Gebiets, das nur durch genaue klinische und pathologisch-anatomische Beobachtung im Verein mit systematisch angestellten Experimenten für die Wissenschaft zu erobern ist.“[2])

Zweifellos mussten es die Versuche Traube's sehr nahe legen, das Zwischenglied zwischen der Atelektase und ihrer häufigsten Ursache, der Bronchitis, in einer Verstopfung des Bronchiallumens mit Secret zu suchen, und wenige Jahre später versuchte Gairdner[3]) es, unter Zugrundelegung dieser Voraussetzung eine Erklärung für das Zustandekommen der Atelektase zu geben. Er nahm an, dass die Schleimpfröpfe, welche bei der Bronchitis die Bronchien verstopfen, wegen des allmählich sich verjüngenden Lumens derselben nach Art eines Kegelventils wirken, dass sie bei der Inspiration luftdicht schliessen, dass der Exspirationsstrom hingegen sie in die Höhe treibt und dadurch den Verschluss aufhebt. So soll die in der abgeschlossenen Lungenpartie enthaltene Luft durch die Exspirationsbewegungen allmählich vollkommen herausgepresst werden, während der Erneuerung derselben durch die Inspiration das Hinderniss im Wege steht. Es hat diese Erklärung den Vorzug der Einfachheit und sie klingt bei oberflächlicher Betrachtung wohl auch recht plausibel. Freilich setzt sie voraus, dass der Ventilverschluss der Bron-

1) Beiträge zur experimentellen Pathologie und Physiologie. Berlin 1846.

2) Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie. Berlin 1871. Bd. 1. S. 111.

3) Edinb. Monthly Journal. 1850. Vol. XII.

chien sehr viel feiner spielt, als dies die künstlichen Kegelventile zu thun pflegen, dass ein minimales Anwachsen des Druckes hinter dem Verschluss genügt, um ihn zu lösen. Und selbst wenn wir diese Voraussetzung acceptiren, bleibt es immer noch schwer zu glauben, dass auf diesem Wege ein völliges Verschwinden der Luft erzielt werden könne. Man darf nicht vergessen, dass die Lunge in einen geschlossenen Raum eingefügt ist und dass jede Verkleinerung des abgesperrten Lungentheils eine stärkere Blähung der offenen Lungenpartien zur Folge haben muss. Die starke elastische Spannung der geblähten Lungentheile wird aber bewirken, dass die exspiratorische Verengerung des Thorax zunächst ihnen zu Gute kommt, dass sie ihr Zurückgehen auf ein kleines Volumen ermöglicht. Für das Austreiben der abgesperrten Luft werden somit nur forcirte Exspirationsbewegungen, Hustenstösse in Frage kommen können.

Trotz dieser Schwierigkeiten hatte Gairdner's Hypothese grossen Erfolg, Rilliet und Barthez[1]) acceptirten sie rückhaltslos und schafften ihr durch ihr vielgelesenes Werk eine weite Verbreitung. Doch blieb sie keineswegs die allgemein giltige, unbestrittene Deutung des fraglichen Processes.

Zunächst bestritt Bartels[2]) auf Grund anatomischer Untersuchungen, dass die zu atelektatischen Lungentheilen führenden Bronchien immer Secret enthalten. Für diese Fälle sucht er das Hinderniss für die inspiratorische Füllung der Alveolen in einer, durch die Reizung der Bronchialschleimhaut ausgelösten spastischen Contraction der Bronchialmuskeln bei gleichzeitiger katarrhalischer Schwellung der Schleimhaut. Die gesteigerten Widerstände bedingen eine geringere Ausdehnung der fraglichen Lungenpartien bei der Inspiration, während die Austreibung der Luft durch die Compression befördert wird, welche die unteren Lungentheile durch die häufigen und heftigen Hustenstösse zu erleiden haben. Diese Erklärung hat aber den Autor selbst sichtlich nicht befriedigt, denn er fährt fort: „dass dieser von aussen auf das Lungengewebe einwirkende Druck allein genügen werde, sämmtliche Luft aus den Alveolen zu verdrängen, scheint mir freilich nicht wahrscheinlich, vielmehr dürfen wir mit Sicherheit annehmen, dass dabei noch ein anderer Factor wirksam wird, nämlich die absorbirende Thätigkeit des durch die

1) Handbuch der Kinderkrankheiten. Deutsch von Hagen. 2. Aufl. I. S. 460.

2) Bemerkungen über eine im Frühjahr 1860 in der Poliklinik in Kiel beobachtete Masernepidemie mit besonderer Berücksichtigung der dabei vorgekommenen Lungenaffectionen. Virchow's Archiv XXI. S. 132 u. 133.

die Alveolen umspinnenden Capillargefässe circulirenden Blutes, auf welche zuerst Virchow aufmerksam gemacht hat."

Sehr viel präciser und einfacher ist die Deutung, die derselbe Autor in einer späteren Publication [1]) für die Entstehung der grossen symmetrischen Atelektasen der unteren hinteren Lungentheile beim Kehlkopfcroup gibt. Er erklärt sie durch die Compression, welche dieselben von Seiten der Thoraxwandungen erfahren, sobald in Folge der Kehlkopfstenose der diesem Zustande eigenthümliche Athemtypus mit excessiver Erweiterung der oberen und gleichzeitiger Verengerung der unteren Thoraxpartien eingetreten ist. Sie können fehlen, wenn die Tracheotomie zeitig ausgeführt wird, und der croupöse Process die Bronchien verschont hat. „Der croupösen Erkrankung der Bronchien folgt unausbleiblich der Collapsus der Lungentheile, denen die Luftzufuhr dadurch abgeschnitten ist." Wie dies geschieht, darüber fehlt jede Aeusserung an der angeführten Stelle, doch darf man wohl voraussetzen, dass Bartels hierfür die absorbirende Thätigkeit des Blutes in Anspruch nimmt, von der in dem zweiten Aufsatze sonst nirgends die Rede ist.

Der Gedanke, dass das Blut es ist, das ein Verschwinden der Luft durch Absorption derselben bewerkstelligt, ist seitdem sehr häufig ausgesprochen worden. Man findet ihn in den meisten gangbaren Lehrbüchern angedeutet, freilich meist ohne jeden Commentar, ohne jedes ausführlichere Eingehen auf die näheren Details des Vorgangs. Und doch ist die Möglichkeit einer vollkommenen Absorption der Luft durch das in der Lunge circulirende Blut keineswegs so ohne Weiteres verständlich, sie steht vielmehr mit den gangbaren Voraussetzungen in einem entschiedenen Widerspruch.

Es kann das Blut ebensowenig, wie irgend eine andere Flüssigkeit aus einem geschlossenen Raume ein Gas vollständig absorbiren; die Absorption muss in dem Augenblicke aufhören, wo die Spannung des Gases in der zu absorbirenden Atmosphäre und in der absorbirenden Flüssigkeit sich das Gleichgewicht halten. Von diesem Zeitpunkte ab wird jede Erniedrigung der Gasspannung der Atmosphäre so lange ein Entweichen von Gas aus der Flüssigkeit zur Folge haben, bis das gestörte Gleichgewicht wieder hergestellt ist.[2]) Es gilt dies selbstredend ebenso für jeden einzelnen Bestandtheil eines Gasgemenges und in unserem speciellen Falle nicht nur

1) Beobachtungen über die häutige Bräune. Deutsches Archiv für klinische Medicin. II. S. 402 u. ff.

2) Hierauf beruht ja bekanntlich die Möglichkeit, eine Flüssigkeit unter der Luftpumpe zu entgasen.

für den Stickstoff und die Kohlensäure, sondern auch für den Sauerstoff der atmosphärischen Luft. Denn wenn auch der Sauerstoff nicht nach den Absorptionsgesetzen vom Blute aufgenommen wird, sondern mit dem Hämoglobin eine chemische Verbindung eingeht, so ist doch diese chemische Verbindung nur so lange möglich, als die Sauerstoffspannung der Atmosphäre nicht unter einen gewissen Werth sinkt. Dieser Werth — die Gasspannung gesättigten Sauerstoffhämoglobins — ist freilich sehr niedrig, aber doch positiv.

Einen derartigen geschlossenen Raum stellt nun ein Lungenabschnitt dar, dessen zuführender Bronchus verschlossen ist. Freilich ist hier eine Einschränkung nothwendig. Die Wandungen des abgeschlossenen Raumes sind keine festen, sondern nachgiebige, die Elasticität des Lungenparenchyms ist bestrebt, den Luftraum zu verkleinern. Damit wäre eine Absorption der Luft aus diesem Raume möglich, ohne dass die Gasspannung derselben mit dem Fortschreiten der Absorption heruntergingе; und es würde selbst das vollkommene Verschwinden der Luft möglich sein, wenn nicht nach der allgemein acceptirten Anschauung die elastische Spannung des Lungenparenchyms erschöpft wäre, ehe die Luft vollkommen aus der Lunge verschwunden ist. Bei Eröffnung des Thorax zieht sich die Lunge zusammen, so weit dies die elastische Spannung erfordert; in der Lunge bleibt dabei, wie bekannt, eine sehr erhebliche Menge Luft zurück. Für diesen Theil der Lungenluft würden die vorhin entwickelten Auseinandersetzungen volle Geltung haben.

Es sind nur wenige Autoren, die sich mit der Frage der Atelektase so eingehend beschäftigt haben, dass ihnen diese Schwierigkeiten überhaupt zum Bewusstsein gekommen sind. Sie suchen derselben dadurch Herr zu werden, dass sie die Absorption der Luft unter höherem als dem Atmosphärendrucke geschehen lassen. Eine ausführliche Auseinandersetzung hierüber findet sich indess nur bei Jürgensen.[1]) Es soll dieselbe deshalb hier eingehender angeführt werden.

Jürgensen geht von den grossen symmetrischen Atelektasen der hinteren unteren Lungenabschnitte aus. Die flache Athmung und die Widerstände, welche dieselbe durch Verengerung der Bronchiallumina findet, bedingen, dass in diesen Theilen, welche auch normal am wenigsten bewegt werden, der elastische Widerstand der Lunge nicht überwunden wird, so dass dieselbe sich auf das Volumen zu-

1) v. Ziemssen, Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. V. 2. Auflage. S. 224 u. ff.

rückzieht, das ihrer elastischen Spannung entspricht. Dann legen sich die Bronchialwände zusammen und bilden theils durch das Ineinandergreifen der sich ineinander einfalzenden Schleimhautvorsprünge, theils durch den zähen abgesonderten Schleim einen dichten Verschluss für den Inspirationsstrom. Der Rest der Luft wird entweder durch Hustenstösse nach oben gepresst, theils kann er ins Blut treten. „Hierzu wäre“, sagt Jürgensen, „Druckdiffusion erforderlich, einfache Endosmose ungenügend. Denn eine einfache endosmotische Ausgleichung würde freilich aus der abgeschlossenen Luft den Sauerstoff und den Stickstoff entfernen, dafür aber eine gewisse Menge Kohlensäure austreten lassen“.[1]) Den erforderlichen Druck liefern theils Hustenstösse, die Quellung der Alveolarepithelien, die beginnende Transsudation, wenn Entzündung folgt, die Emigration weisser Blutkörperchen und die entzündliche Schwellung der Septa.

Noch weniger befriedigt mich die Erklärung, welche Jürgensen für die Entstehung umschriebener, über die Lunge zerstreuter atelektatischer Herde gibt. Ich führe sie wörtlich an: „Aehnlich, aber verwickelter gestalten sich die Verhältnisse an isolirten, über das Gewebe der Lungen zerstreuten Herden. Hier wird die Verklebung und Verstopfung eines oder mehrerer Bronchien den Anfang machen. Da aber diese rings von Lungengewebe umgeben sind, welches der Luft noch zugänglich, ist freilich die Wirkung der Inspiration in der Richtung von oben nach unten durch den verstopften Bronchus aufgehoben, nicht aber der Flächendruck.“

„Denken wir uns drei Bronchien mit den zugehörigen Alveolen a, b, c nebeneinander gelegen, von denen b verstopft, a und b aber frei sind, so wird bei jeder Inspiration der Druck in a und c abnehmen. Da b nicht der Luft zugänglich ist, können die anstossenden Räume a und c durch b eine gewisse Pressung erfahren — oder anders ausgedrückt einen Zug auf b ausüben. Im gleichen Sinne wirkt die Dehnung, welche b als Theil einer in toto gespannten elastischen Membran — der Lunge — während der Inspiration erfährt. Kann die für b freigewordene lebendige Kraft überhaupt Arbeit werden, — d. h. sind die Widerstände nicht zu gross — so ist der Erfolg dieser Arbeit nur als Aspiration als Saugwirkung auf die im eingeschlossenen Theil verlaufenden Blutgefässe, oder das im oberen Theil des Bronchus enthaltene Secret denkbar.“ Ich kann diese Auseinandersetzung nur so verstehen, dass in dem abgesperrten

---

1) Dieser Einwand ist nicht zutreffend. Ich komme später noch einmal auf ihn zurück.

Lungentheile bei jeder Inspiration eine — übrigens recht geringfügige — Druckabnahme eintritt. Was damit aber für das Verständniss der Atelektase gewonnen ist, weiss ich nicht. Vom Autor erfahren wir es auch nicht, denn er fährt fort: „Auch hier kommen schliesslich wieder genau dieselben Factoren wie bei dem Massencollapsus zur Geltung.“

Ich denke, der Leser wird aus den vorausgehenden Ausführungen die Ueberzeugung gewonnen haben, dass die Lehre von der Entstehung der erworbenen Atelektasen nichts weniger, als eine fertige befriedigende Doctrin ist, dass sie im Gegentheil in fast allen Punkten der Aufklärung, des Beweises bedarf und dass das Bestreben, das fehlende Material herbeizuschaffen, als eine dankenswerthe Aufgabe angesehen werden konnte. Auch die einzuschlagende Bahn schien mir, als ich mich dieser Aufgabe unterzog, vorgeschrieben zu sein. Der eine Weg, den Traube angewiesen hatte, war inzwischen wiederholt betreten worden, ausgezeichnete Kliniker hatten auf Grund sorgfältiger klinischer und anatomischer Studien ein Verständniss für die Genese des Processes zu gewinnen versucht, die Resultate habe ich in den vorhergehenden Seiten mitzutheilen versucht. Die experimentelle Untersuchung hingegen, die Traube gleichfalls proponirte, ist seit ihm nicht wieder unternommen worden, mehr als 30 Jahre ist auf diesem Wege die Frage nicht angegriffen worden, und doch lagen gerade für die Atelektase in vollem Maasse die Bedingungen vor, die die Möglichkeit der Lösung der Frage auf dem Wege des Experiments versprachen.

Die erste Vorbedingung für eine experimentelle Prüfung der Frage, die Möglichkeit Lungenatelektasen durch den Thierversuch zu erzeugen, konnte nach den Angaben Traube's einem Zweifel nicht unterliegen. Von den Versuchen Traube's musste dem entsprechend die experimentelle Bearbeitung der Frage ausgehen.

Ich wandte mich zunächst zu derjenigen Form der Atelektase, die den Atelektasen der menschlichen Pathologie augenscheinlich sehr nahe steht, zu den Atelektasen durch Verstopfung der Bronchien.

Traube hatte in einer Reihe von Versuchen Papierpfröpfe von einer Trachealwunde in die Bronchien hinuntergestossen und gefunden, dass diejenigen Lungenpartien, die durch den Pfropf verlegt waren, so dass die Luft beim Aufblasen nicht in sie eindrang, in kurzer Zeit ihren Luftgehalt verloren. Liessen diese Versuche eine andere Deutung zu, als die einer Absorption der Luft durch das Blut der Lungengefässe? Der einzige Einwand, der ihnen gegenüber möglich war, betraf die Sicherheit des Verschlusses der Alveolen

durch den Papierpfropf. Zwar hatte Traube festgestellt, dass nur die dem Inspirationsstrom völlig unzugänglichen Lungentheile atelektatisch würden, dass die Partien hingegen, in welche beim Aufblasen die Luft eindrang keine Veränderung zeigten; allein der Nachweis des luftdichten Verschlusses galt nur für den Inspirationsstrom, es konnte immerhin der Exspirationsstrom neben dem Pfropfe oder durch den Pfropf hindurch seinen Weg finden, es konnte eine Ventilwirkung gegeben sein, wie sie Gairdner für das Zustandekommen der Atelektase vorausgesetzt hatte.

Ich modificirte deshalb zunächst diese Versuche Traube's so, dass dieser Einwand unmöglich war und nahm als obturirende Pfröpfe kleine Laminariastifte, die ich von einer Trachealwunde in die Bronchien schob. Diese Stifte quollen innerhalb weniger Stunden in den Bronchien auf, dehnten dieselben stark aus und füllten das Lumen so vollkommen aus, dass der Verschluss über jeden Zweifel erhaben war. Auch bei diesem Verfahren erhielt ich genau, wie Traube, eine vollkommene Atelektase der abgeschlossenen Lungenpartie. Wurden die Thiere nach 24 Stunden getödtet, so fand sich ein keilförmiger etwas eingesunkener dunkelbraunrother Herd, dessen Schnittfläche sich durch eine muskelähnliche Consistenz und völlige Luftleerheit auszeichnete. Der zu dem Herde führende Bronchus war erweitert und durch den gequollenen Pfropf vollkommen verstopft. Hinter dem Pfropfe waren die Bronchien der luftleeren Partie mit weissem dicken Eiter gefüllt.[1])

Ich habe auf dieselbe Weise auch in einer grossen Zahl von Fällen den Hauptbronchus einer ganzen Lunge verschlossen. Ich führte den vorn etwas verjüngten Laminariastift mit Hülfe einer langen, nach Art einer Ohrenpincette winklig gebogenen Pincette ein. Die plötzliche Abnahme des Lumens an der Bifurcation liess erkennen, dass man in dieselbe eingedrungen und hinterher liess sich durch Tasten mit der geschlossenen Pincette feststellen, dass der andere Bronchus frei durchgängig war. Freilich musste, wenn der Versuch gelingen sollte, die Dicke der Stifte dem Lumen des Bronchus einigermaassen angepasst sein, war er zu stark, so ragte er mit seinem oberen Ende über die Bifurcation hinaus und das Thier starb, sobald er quoll, an Erstickung, war sein Kaliber hingegen ein zu schwaches, so glitt er zu tief hinab und liess einen Theil der betreffenden Lunge der Luft zugänglich. Durch die vorhin er-

1) Als Versuchsthiere benutzte ich ausschliesslich Kaninchen, grössere Thiere standen mir nicht zu Gebote.

wähnte Sondirung mit der geschlossenen Pincette oder mit der Sonde liess sich feststellen, ob der Pfropf gerade an der richtigen Stelle festsass.[1])

Traube ist in seinen Versuchen zweimal zufällig ein Verschluss des Hauptbronchus geglückt und er constatirte als Folge desselben eine Atelektase des ganzen Lungenflügels zu dem er führte. Dasselbe Resultat erhielt auch ich ausnahmslos, und ich würde auf diese Versuche nicht näher eingehen, wenn ich nicht noch auf einige andere Erscheinungen bei ihnen aufmerksam geworden wäre.

Zunächst fand ich in einer nicht unbeträchtlichen Zahl von Fällen an Stelle der starken Blähung der lufthaltigen Lunge, durch welche für gewöhnlich der durch die Verkleinerung der luftleeren Lunge disponible Raum ausgefüllt wird bei der Autopsie einen Pneumothorax der Pleurahöhle, deren Lunge der Luft zugänglich geblieben war. Die Lunge der betreffenden Seite war dann zwar lufthaltig, aber mehr oder minder retrahirt und als Grund für den Pneumothorax fand sich, wenn man dieselbe unter Wasser vorsichtig aufblies, eine Perforation eines Alveolus. Es handelte sich in diesen Fällen augenscheinlich um ein Bersten der enorm gedehnten Lungensubstanz. Auch auf der Seite der Verstopfung fand sich mitunter ein Pneumothorax, als dessen Quelle dann so gut wie immer eine Perforation der Wand des betreffenden Bronchus durch den gequollenen Stift nachgewiesen werden konnte. In einigen wenigen Fällen war die Blähung der gesunden Lunge minder hochgradig, nach der Herausnahme beider Lungen zeigte sich, dass die luftleere Lunge das gleiche Volum, wie die retrahirte lufthaltige hatte, ja sie übertraf dieselbe mitunter deutlich an Umfang. Dann entleerte die Schnittfläche der Lunge sehr reichliche Flüssigkeitsmengen, und die nachfolgende mikroskopische Untersuchung des gehärteten Präparats zeigte, dass die Alveolenwände nicht wie bei der rein atelektatischen Lunge aneinander lagen, sondern dass das Alveolarlumen von feinkörnigem Material angefüllt war. Die atelektatische Lunge war gleichzeitig ödematös.

Bemerkenswerth war ferner die kurze Lebensdauer der Thiere, bei denen mir die vollkommene Verstopfung eines Bronchus gelungen war. Unmittelbar nach vollendeter Operation trat meist eine starke Athemnoth ein, die Respirationsbewegungen waren frequenter, angestrengt, das Thier sass mit vorgestrecktem Hals im Kasten und seine

1) Ein Versuch die Auscultation zu diesem Zwecke zu benutzen erwies sich als verfehlt, da selbst bei vollkommenem Abschluss des Hauptbronchus auf der betreffenden Thoraxhälfte sehr lautes fortgeleitetes Vesiculärathmen zu hören ist.

Nasenflügel reagirten lebhafter, als gewöhnlich. Sehr bald aber mässigte sich diese Dyspnoe sehr beträchtlich, und nach Ablauf einer Stunde war den Thieren die schwere Respirationsstörung kaum anzumerken. Nichts destoweniger starben sie häufig innerhalb der ersten 24 Stunden, mit wenigen Ausnahmen innerhalb von 48 Stunden. Der Tod trat dann oft so ein, dass das Thier plötzlich gegen den Deckel des Kastens sprang, denselben zurückschleuderte und nach wenigen Augenblicken todt auf dem Fussboden neben dem Kasten gefunden wurde. Die Zeit, innerhalb deren der Tod eintrat, schwankte, wie bereits erwähnt, innerhalb weiter Grenzen, so dass meine Erfahrungen betreffs der demselben vorhergehenden Erscheinungen sehr unzuverlässige und lückenhafte sind. Die Angaben, die ich soeben gemacht habe, stammen von einigen zufälligen Beobachtungen. Dass dieselben nicht als seltene Ausnahmen aufzufassen sind, geht daraus hervor, dass die im Laufe der Nacht gestorbenen Thiere häufig in der vorhin beschriebenen Situation auf dem Fussboden neben dem Kasten gefunden wurden. Ich glaubte zuerst, dass diese Form des Todes denjenigen Fällen eigenthümlich sei, in denen ein Pneumothorax der anderen Lunge die Respiration plötzlich vollkommen sistirt, für diese Fälle ist ja der foudroyante Tod vollkommen verständlich; allein ich habe mich überzeugt, dass derselbe auch Thieren zukommt, bei denen die Autopsie keinen Pneumothorax aufweist. Ob diesem plötzlichen Tode eine Periode hochgradig allmählich zunehmender Dyspnoe vorhergeht, ob der plötzliche Sprung gegen die Decke des Kastens nur der Ausdruck der höchsten Athemnoth und Todesangst, ob das Bersten der Lunge, das bei einem Theil der Thiere in diesem Momente eintritt, durch die plötzliche heftige Muskelanstrengung herbeigeführt wird, kann ich nicht entscheiden, weil meine Beobachtungen hierzu nicht ausreichend sind; doch lässt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit dieser Zusammenhang der Erscheinungen voraussetzen. Zweifellos weist die kurze Lebensdauer meiner Versuchsthiere darauf hin, dass unter den gegebenen Versuchsbedingungen das Respirationsgeschäft nicht in ausreichender Weise vor sich gehen kann. Dass die Ausschaltung einer Lunge an und für sich einen hinreichenden Gaswechsel nicht ausschliesst, das ist jedem Pathologen zur Genüge bekannt. Auch sind die bisher erwähnten Versuche einer derartigen Annahme keineswegs günstig, denn die Thiere lebten ja während nur eine Lunge functionirte noch viele Stunden bei sehr mässiger Dyspnoe. Vielmehr sprechen meine Versuchsergebnisse dafür, dass dasjenige Moment, welches den Gaswechsel allmählich unzureichend macht, in der acuten compensatorischen Blähung

der athmenden Lunge gegeben ist. Je stärker und rascher dieselbe gebläht wird, um so weniger wird sie im Stande sein den hochgespannten Ansprüchen, die an ihre Leistungen gestellt werden, zu genügen. Die Dehnung der Lungengefässe ist, wie wir aus vielfachen Erfahrungen wissen, ein erhebliches Hinderniss für die Blutcirculation in denselben, und deshalb ist der Gaswechsel, den eine geblähte Lunge vermittelt, ein geringerer als der einer normalen.

Wenn ich vorhin meine Versuchsergebnisse für diese Auffassung citirte, so hatte ich nicht sowohl die bisher erwähnten im Auge, nicht die Fälle, bei denen die vorhin beschriebenen Erscheinungen zu beobachten waren, als vielmehr diejenigen, in denen die Thiere nicht in so kurzer Zeit zu Grunde gingen, sondern längere Zeit am Leben erhalten werden konnten. Dies war zunächst der Fall bei allen Thieren, bei denen die vollkommene Verlegung eines Bronchus misslungen war. Der Ast für den Oberlappen geht besonders auf der rechten Seite so unmittelbar hinter der Bifurcation ab, dass der Pfropf nur sehr wenig zu tief zu sitzen brauchte, um diesen Ast frei zu lassen. Die Folge davon war, dass der Oberlappen an der Atelektase nicht Theil nahm, sondern lufthaltig blieb und sogar in überwiegender Weise an der Blähung betheiligt war. Dementsprechend war die Blähung der anderen Lunge sehr viel geringfügiger, und diese Thiere blieben in der Regel viele Wochen am Leben.

Ebenso liess sich für diejenigen Ausnahmefälle, in denen trotz tadellos gelungener vollkommener Verstopfung die Thiere längere Zeit am Leben blieben, die Ursache der abweichenden Resultate nachweisen. Es handelte sich dann um eine Perforation des Bronchus durch den quellenden Pfropf mit Pneumothorax der betreffenden Thoraxhälfte. Hier war durch diese Complication die Blähung der gesunden Lunge vermieden, und die Thiere gingen meist erst nach mehreren Tagen an einer Entzündung der Pleura, die in der Regel auf das Pericardium und die andere Pleurahöhle übergriff, zu Grunde.

Am überzeugendsten aber sprechen für meine Vermuthung die Resultate sehr zahlreicher Versuche, bei denen der linke Bronchus von der Pleurahöhle aus unterbunden wurde. Es ist dies eine Operation, deren Ausführung keinen grösseren Schwierigkeiten begegnet, als die isolirte Unterbindung der Lungengefässe. Es wird durch Resection eines centimeterlangen Stückes der 3. und 4. Rippe ein Fenster in die linke Thoraxwand gemacht, das zweckmässig etwas weiter nach der Achselhöhle zu gelegen ist, als für die Unterbindung der Lungenarterie. Da der Bronchus hinter der Lungenarterie und den Lungenvenen zur Lungenwurzel tritt, kann man ihn von vorn

nicht isolirt unterbinden. Man drängt deshalb — am besten um den Raum möglichst wenig zu beschränken mit einem flachen Skalpellstiel — die Lunge nach vorn und sieht dann an der Lungenwurzel den Bronchus dicht hinter der Lungenarterie. Es gelingt hier sehr leicht diese beiden Gefässe von einander zu isoliren und einen Faden um den Bronchus zu legen. Will man die Lunge, die ja bei der Thoraxeröffnung collabirt, in geblähtem Zustande unterbinden, so führt man in die Bronchien eine Canüle und bläst die Lungen vor der Zuschnürung beliebig stark auf. Man wählt zu diesen Versuchen am besten kleine oder mittelgrosse nicht zu fettreiche Thiere. Dadurch wird einmal die Ausführung leichter wegen der geringeren Tiefe der Wunde — ein Vortheil, der freilich bei einer Operation, die so einfach ist, dass man sie ohne jede Hülfe ausführen kann, kaum in Betracht kommt. Von grösserer Bedeutung hingegen ist es, dass bei kleineren Thieren die ganze Manipulation vorgenommen werden kann, ohne dass auch nur ein Tropfen Blut fliesst. Die Anwendung von Schwämmen wird dadurch völlig überflüssig und ich lege darauf deshalb Gewicht, weil ich es diesem Umstand zu verdanken glaube, dass ich acute, zum Fortschreiten auf das Pericardium und die andere Pleura neigende Entzündungen so gut wie vollkommen vermieden habe.

Nach der Operation wurde die Thoraxwunde durch Nähte sorgfältig verschlossen, und die sich selbst überlassenen Thiere zeigten auch nicht eine Spur eines schweren Krankseins. Tödtete man sie nach 24 Stunden, so lag die Lunge meist sehr verkleinert, als braunrothe, gleichmässig derbe, völlig luftleere Masse neben der Wirbelsäule. Wartete man hingegen den spontanen Tod des Thieres ab, so zeigte sich, dass dieselben sich zunächst vollkommen wohl befanden, dass die Thoraxwunde so gut wie immer per primam heilte. Erst allmählich magerten die Thiere ab und gingen meist nach 4—6 Wochen zu Grunde. Die Autopsie ergab dann eine vollkommene Heilung der Wunde, der Defect der Thoraxwand war mit einer vascularisirten Bindegewebsmembran ausgefüllt, die Schnittflächen der Rippen abgerundet. Der Thoraxraum selbst hingegen war zum grössten Theil mit dem dicken, gelbweissen, schmierigen Eiter angefüllt, wie ihn Kaninchen in der Regel produciren, es hatte sich ein Empyem gebildet, das allerdings durch die consistente Beschaffenheit des Eiters ein sehr eigenthümliches Aussehen hatte. Innerhalb dieses Empyems lag eingebettet die luftleere Lunge. Das Aussehen derselben war ein sehr verschiedenes und so gut wie immer zeigte dieselbe gleichfalls Veränderungen entzündlicher Natur. Es war ent-

weder der ganze Bronchialbaum sehr stark erweitert und mit weissem zähflüssigem Eiter gefüllt, das Lungenparenchym selbst war aufs äusserste reducirt und bildete die kaum millimeterdicke schwielige Wand des Eitersackes, der, wenn er aufgeschnitten wurde, eine grosse Zahl einzelner durch weite Oeffnungen miteinander communicirender Recessus darbot und ganz ausserordentlich an den Anblick einer Niere erinnerte, deren Nierenbecken in Folge einer eitrigen Pyelitis hochgradig erweitert ist. Oder es war die Erweiterung der Bronchien eine weniger hochgradige, es lagen dieselben eingebettet in atelektatischem Lungenparenchym, dessen Structur noch deutlich erkennbar war.

Das Lungenparenchym zeigte theils um die Bronchien herum theils in unregelmässig angeordneten Heerden zerstreut entzündliche zum Theil in Verkäsung übergehende Infiltrationen. In diesen Infiltrationsheerden waren die Alveolen ausgestopft durch grosse epitheloide Zellen mit bläschenförmigem Kern, sie boten vollkommen das Bild der Buhl'schen Desquamativpneumonie; in einzelnen Fällen fanden sich in denselben reichliche, sehr grosse Riesenzellen mit äusserst zahlreichen meist ohne jeden Typus angeordneten Kernen. Auch die Bronchialdrüsen waren stark vergrössert und theils vollkommen, theils heerdweise in käsigen Eiter umgewandelt. Ich kann auf alle diese secundären Veränderungen des Lungenparenchyms hier nicht ausführlich eingehen, weil sie von meinem Thema mich zu weit abführen und behalte mir vor, dieselben in einem besonderen Aufsatze ausführlicher mitzutheilen. Jedenfalls sind dieselben sehr wenig geeignet, der Specificität der zuletzt erwähnten histologischen Elemente irgendwie zur Stütze zu dienen. Ich hatte durch einen rein traumatischen Eingriff alle diejenigen mikroskopischen Veränderungen erzeugt, die man als Charakteristica der Tuberkulose aufzufassen geneigt war. Dass trotz der Aehnlichkeit der Structur die Befunde nichts mit Tuberkulose gemein hatten, wurde dadurch bewiesen, dass alle Impfungen auf Meerschweinchen, die mit Partikeln aus den Entzündungsheerden der Lungen und aus den Bronchialdrüsen versucht wurden, erfolglos blieben.

In einem Falle endlich lag inmitten des Empyemeiters die völlig unversehrte atelektatische Lunge, ein Befund, der sehr geeignet ist, die bereits vielfach geäusserte Annahme zu stützen, dass die in atelektatischen Heerden sich etablirenden entzündlichen Erscheinungen keine nothwendige Consequenz der Atelektasen sind, sondern Complicationen derselben darstellen, welche durch die gleichzeitige Einwirkung eines Entzündungserregers bedingt sind.

Ganz ähnliche Veränderungen, wie die oben beschriebenen, zeigten sich auch bei den Thieren, welche eine Verstopfung eines Bronchialzweiges mehrere Wochen überlebt hatten, in den abgesperrten Lungentheilen. —

Ich will nun einige dieser Versuche als Beispiele hier mittheilen:

Versuch I.

Am 31. Januar Nachmittags 3 Uhr wird einem mittelgrossen schwarzen Kaninchen der rechte Bronchus mit einem Laminariastifte verstopft. Man fühlt den Pfropf dicht hinter der Bifurcation.

Am nächsten Vormittage ist das Thier stark dyspnoisch, etwas schlafsüchtig, die Herzaction langsam.

Um $2^1/_2$ Uhr Nachmittags springt es plötzlich aus dem Kasten, so dass es den Deckel zurückstösst und auf den Fussboden fällt. Der Tod tritt unmittelbar ein.

Die Leichenöffnung wird sofort vorgenommen. Das Zwerchfell steht beiderseits gleich hoch. Die Pleurahöhlen werden unter Wasser eröffnet und es entleeren sich bei Eröffnung der linken zahlreiche Luftblasen. Die linke Lunge ist retrahirt, durchweg lufthaltig. Die rechte völlig luftleer, Färbung der Oberfläche und Schnittfläche nicht gleichmässig, dunkle schwarzrothe Stellen wechseln mit helleren braunrothen ab. Geringer fibrinöser Beleg auf der Pleura. Bei vorsichtigem Aufblasen der Lungen unter Wasser dringt die Luft nur in die linke Lunge und entweicht aus derselben durch mehrfache kleine Oeffnungen am vorderen Rande des Unterlappens.

Des Pfropf sitzt im rechten Bronchus dicht hinter der Abgangsstelle und verlegt alle Aeste desselben. Hinter demselben sind die Bronchialverzweigungen leer.

Versuch II.

Am 19. Januar 6 Uhr Abends wird einem kleinen weissen Kaninchen mit einem Laminariastifte der linke Bronchus verstopft.

Am 20. Januar Morgens 10 Uhr ist das Thier stark dyspnoisch, sonst munter.

21. Januar. Mässige Dyspnoe.

Am 22. Januar wird das Thier durch Chloroform getödtet. Rechte Lunge durchweg lufthaltig, mässig gebläht. Linksseitiger Pneumothorax. Linke Lunge völlig luftleer, einzelne Eiterheerde enthaltend.

Der Pfropf steckt im Bronchus, eine scharfe Kante seines hinteren Endes hat die Wand desselben perforirt. Die Bronchien sind hinter dem Pfropfe mit Eiter gefüllt.

Versuch III.

Am 19. Januar 5 Uhr Abends wird einem grossen weissen Kaninchen ein Laminariastift in die Trachea hinabgeschoben. Nach Beendigung der Operation gelingt es nicht, durch Sondirung festzustellen, in welchem Bronchus der Stift sitzt.

20. Januar. Starke Dyspnoe.

21. Januar. Das Thier hat sehr starke Athemnoth, die Bulbi pro-

miniren stark, es liegt mit niedergelegten Ohren gestreckt zu Boden und athmet mühsam.

Am 28. Januar wird es getödtet, nachdem die Athemnoth allmählich zurückgegangen war.

Der Stift sitzt im rechten Bronchus aber so tief, dass der zum Oberlappen führende Ast freigeblieben ist. Dem entsprechend ist der rechte Oberlappen völlig lufthaltig, sehr stark gebläht, besonders an den Rändern. Die abgesperrten Bronchialverzweigungen sind erweitert mit zähem Eiter gefüllt. Das zugehörige Lungenparenchym ist völlig luftleer, von derber Consistenz, enthält zahlreiche Infiltrationsinseln, die auf der Schnittfläche über das atelektatische Gewebe hervorragen.

Versuch IV.

Am 18. Mai wird durch ein Versehen ein mittelgrosses hellgraues Kaninchen, dem am 24. März ein Laminariastift in den rechten Bronchus eingeführt worden war, zu einem neuen Versuche benutzt.

Es wird eine Canüle in die Trachea gelegt, ohne dass man auf die alte Operationswunde kommt. Dann wird in die linke Brusthöhle ein Fenster durch Resection eines Stückes der 3. und 4. Rippe geschnitten und es wird dabei constatirt, dass die linke Lunge völlig lufthaltig ist und sich im Momente der Eröffnung des Brustkorbes retrahirt. Unmittelbar darauf bekommt aber das Thier Erstickungskrämpfe und Herzstillstand. Künstliche Respiration bringt die Herzbewegungen wieder in Gang. Mehrfache Versuche die künstliche Respiration fortzulassen zeigen, dass dann sofort Erstickung mit allmählicher Verlangsamung und Sistiren des Herzschlages eintritt. Erst als die Wunde sehr sorgfältig vernäht und die linke Pleurahöhle dadurch geschlossen worden, konnte die künstliche Athmung fortgelassen werden.

Das Thier starb am 23. Mai.

Die sofort vorgenommene Leichenöffnung zeigt, dass die alte Trachealnaht in einen kleinen käsigen Eiterherd eingebettet ist. Schleimhaut der Trachea und des linken Bronchus stark geröthet, geringer Schleimbelag. Linke Lunge bis auf einen kleinen Rest des Unterlappens dem unteren Rande entsprechend, der stark gebläht, völlig luftleer, sehr voluminös, unaufblasbar. Oberfläche sehr bunt, unter der fibrinösen Pseudomembran wechseln dunkelrothe mit heller rothen und gelben Partien ab. Schnittfläche sehr derb, leicht körnig, in den unteren Theilen lebhaft roth, in den oberen grauroth von gelben meist baumförmig verzweigten Heerden durchsetzt. Mikroskopische Untersuchung zeigt, dass in den luftleeren Theilen die Alveolen überall mit Eiterkörperchen dicht ausgefüllt sind.

Von der linken Lunge ist nur die Hälfte des Oberlappens lufthaltig, stark gebläht. Der Rest der Lunge ist luftleer, die Oberfläche braunroth mit gelben durchscheinenden Stellen. Beim Aufschneiden sieht man, dass der ganze Bronchialbaum dieses Lungentheils enorm erweitert ist und einen in einzelne Recessus endenden Eitersack darstellt, dessen Wand das in eine kaum millimeterdicke schwielige Substanz umgewandelte Lungenparenchym bildet.

Inmitten dieser Säcke liegt der gequollene Laminariastift.

Versuch V.

Einem kleinen Kaninchen wurde am 2. Januar durch Resection eines Stückes der 3. und 4. Rippe ein Fenster in die linke Thoraxhöhle gemacht und der linke Bronchus unterbunden.

Nach 24 Stunden lebte das Thier und wurde durch Chloroform getödtet. Die linke Lunge ist sehr verkleinert, von zäher Consistenz, Oberfläche glanzlos, von braunrother Färbung. Luftgehalt vollkommen verschwunden, auch die Bronchien sind leer.

Die rechte Lunge ist völlig lufthaltig, nicht erheblich gebläht.

Versuch VI.

Ein mittelgrosses Kaninchen, dem am 7. Mai in der beschriebenen Weise der linke Bronchus unterbunden worden war, starb am 31. Mai. Es war in der Zeit seit der Operation sehr stark abgemagert. Die Autopsie ergab eine vollkommene Heilung der Wunden. Nach Durchschneidung der Haut zeigte sich, dass der Defect der Brustwand mit einer dünnen Bindegewebslage ausgefüllt war, durch welche gelbe käsige Eitermassen durchschimmern. Der grösste Theil der linken Pleurahöhle ist von gelbweissem, dickem schmierigem Eiter von der gewöhnlichen Consistenz des Kanincheneiters angefüllt. In diesen Eitermassen liegt die völlig luftleere stark verkleinerte Lunge, deren Basis durch leicht trennbare Adhäsionen mit dem Zwerchfell verwachsen ist.

Am linken Lungenhilus von Eiter umgeben liegt die Ligatur, die den Bronchus allein umfasst und sich leicht entfernen lässt. Auch nach ihrer Entfernung bleibt der Bronchus fest verschlossen. Mikroskopische Bilder zeigten, dass die Ligaturstelle einen soliden Bindegewebspfropf umschliesst, und dass nach beiden Seiten das Lumen in einen von Epithel bekleideten Blindsack endet. Hinter der Ligatur sind die Bronchien nur wenig dilatirt und enthalten einen schleimigen zähflüssigen Eiter. Die Lunge selbst ist völlig luftleer, braunroth und zeigt sehr zahlreiche, gelbe eitrige Einsprengungen von verschiedener Form nnd von verschiedenem Umfange.

Versuch VII.

Ein kleines Kaninchen, dem am 17. Juni der linke Bronchus unterbunden worden, wurde am 28. August todt gefunden. Die Autopsie ergab Folgendes:

Sehr stark abgemagertes Thier. In der rechten Seitenwand des Thorax ein gänseeigrosser Tumor, auf dessen Oberfläche die Haare verloren gegangen und die Epidermis zum Theil abgeschürft ist. Nach Eröffnung des Abdomens sieht man das Zwerchfell sehr stark nach abwärts gedrängt, convex in die Bauchhöhle vorragen. Durch dasselbe hindurch sieht man eine gelbe Masse vom Farbenton des Eiters durchschimmern. Von der Herabdrängung sind beide Seiten betroffen, jedoch die rechte nur in ihrem medialen Theile.

Es wird zunächst die rechte Pleurahöhle in der rechten Seitenwand eröffnet und constatirt, dass dieselbe auf einen sehr geringen Raum reducirt, nirgends obliterirt ist. Die Lunge ist nach der rechten Seite gedrängt, durchweg dunkler als in der Norm gefärbt, Luftgehalt und Vo-

lumen reducirt, der Unterlappen ödematös enthält einzelne atelektatische Heerde. Die Lunge ist vollkommen aufblasbar. Das Herz ist sehr stark nach rechts und oben gedrängt. Pericardialhöhle vollkommen obliterirt, Adhäsionen leicht zu trennen.

Der grösste Theil der gesammten Thoraxhöhle wird von der sehr umfangreichen linken Lunge ausgefüllt, dieselbe ist überall mit der Brustwand und dem Diaphragma durch leicht trennbare Adhäsionen verwachsen. Durch Lösung derselben lässt sich die enorm vergrösserte, fluctuirende, linke Lunge im Zusammenhange mit der rechten, dem Herzen und den Gefässen aus dem Brustraum herauspräpariren. Nur an der Narbe, die die Lücke in der linken Thoraxwand verschliesst, adhärirt sie etwas fester. Die Lunge hat eine sehr unebene Oberfläche, überall prominiren erbsengrosse hellgelbe Höcker, die dicht nebeneinander stehen. Die linke Lungenarterie ist durchgängig (Injection mit löslichem Berlinerblau), der linke Bronchus endet dicht hinter der Bifurcation blind, hinter der blinden Endigung sieht man den sehr stark gedehnten kegelförmig zugespitzten unteren Abschnitt des Bronchus, der bei der Eröffnung einen weissen Eiter von der Consistenz dicker Sahne liefert. Von ihm gelangt man in eine weite buchtige mit demselben rahmigen Eiter gefüllte Höhle, die von einer ca. 2 Mm. dicken Wand begrenzt wird. Diese Wandung ist wiederum überall durchsetzt von kleinen denselben Eiter enthaltenden und mit dem grossen Hohlraum communicirenden Abscesschen, die Structur des Lungengewebes ist nicht mehr zu erkennen.

Nach hinten und unten liegt der Lunge ein haselnussgrosser, hellgelber Körper an, der gleichfalls durch Adhäsionen mit der Parietalpleura und dem Diaphragma verwachsen, zunächst als ein Theil der Lunge imponirt. Die beiden aneinander liegenden Oberflächen passen genau aufeinander und der zwischen beiden befindliche Spalt kann um so eher für eine Interlobulärspalte gehalten werden, als die Spalte zwischen Ober- und Unterlappen der linken Lunge sehr verwischt war.

Schon die Injection zeigte jedoch, dass dieser Theil mit der Lunge nichts zu thun habe, er blieb völlig farblos, auch communicirte er nirgends mit dem Eitersacke, in den die linke Lunge umgewandelt war. Seine Consistenz war eine viel festere, er fluctuirte nicht und enthielt einen trockenen käsigen Eiter, der von einem ca. $^1/_4$ Mm. dicken derben Bindegewebsbalge umgeben war, dessen Innenwand an einigen Stellen Kalkplättchen führte.

Der von aussen sichtbare Tumor war gleichfalls ein käsiger Abscess, dessen Inhalt übelriechend. Er steht mit der linken Pleurahöhle nirgends in Communication. Die Lymphdrüsen des Mediastinums sind geschwellt.

Die obere Fläche der Leber zeigt die Spuren der Herabdrängung des Zwerchfells, Oberfläche und Schnittfläche cyanotisch. Ebenso die Nieren, die Rinde blass, während Intermediärzone und Mark sehr dunkel gefärbt. Die Venenstämmchen des Marks sind sehr weit.

So sehr die eben beschriebenen Versuche der Theorie von der vollständigen Absorption der Luft abgesperrter Lungentheile durch das in ihnen circulirende Blut das Wort redeten, so schien es mir

doch erwünscht zu sein, bei den mannigfachen Bedenken, die, wie ich vorhin auseinander gesetzt habe, dieser Deutung entgegen stehen, dem Vorgange von einer anderen Seite her näher zu treten.

Es gab, wie mir schien, ein einfaches Mittel zu entscheiden, ob die Luft einer Lunge, deren Bronchus unterbunden ist, vom Blute absorbirt wird, oder nicht. Zweifellos war die etwaige Absorption derselben gebunden an die Integrität des Kreislaufs in der betreffenden Lunge. Das in der Lunge befindliche Blutvolumen war sicher nicht im Stande, die gesammte Luftmenge aufzunehmen. Blieb also die Erscheinung auch bei unterbrochenem Blutkreislauf bestehen, so konnte die Luft nicht absorbirt sein, es musste eine andere Deutung für den Vorgang gesucht werden.

Die Unterbrechung des Kreislaufs der fraglichen Lunge war leicht zu bewerkstelligen durch Unterbindung ihrer Lungenarterie und es konnte diese Operation ohne jede Schwierigkeit mit der Unterbindung des Bronchus combinirt werden.

Diese Versuchsanordnung bot aber von vornherein ein Bedenken. Die Unterbindung sistirt, wie bekannt, die Bewegung des Blutes in der betreffenden Lunge nicht vollkommen, es kommt zu einer rückläufigen Blutströmung von den Venen nach den Capillaren und dieser rückläufige Strom findet ein nicht unbeträchtliches Blutquantum in der Lunge. Selbst wenn dieser Blutstrom nicht genügte um die Luft vollkommen fortzunehmen, so müsste ich doch erwarten, dass die hämorrhagische Infarcirung geeignet sei, das Resultat des Versuchs zu verdunkeln. Deshalb unterband ich gleichzeitig mit der Lungenarterie auch die Venen und zwar verfuhr ich so, dass ich eine Ligatur um den Lungenhilus legte und gleichzeitig den Bronchus mit den Lungengefässen zuschnürte.

Zu meiner grossen Ueberraschung erhielt ich bei den ersten Versuchen dieser Art ein wesentlich anderes Resultat, als ich erwartet hatte. Die am Hilus abgebundene Lunge war, als ich die Thiere 24 Stunden nach der Operation tödtete, voluminöser geworden, als vor der Unterbindung, ihre Oberfläche war prall gespannt, die Färbung dunkelblauroth, beim Aufschneiden entleerte sich von der glänzenden Schnittfläche eine sehr reichliche Menge blutig gefärbter Flüssigkeit. Der Luftgehalt war unzweifelhaft geringer, als vor der Operation, verhielt sich jedoch in den verschiedenen Fällen nicht gleich. Manchmal war er beträchtlich und konnte man besonders an den durchscheinenden Lungenrändern die dichtgedrängten

Luftbläschen sehen, in anderen Fällen war die in der Lunge gebliebene Luftmenge sehr viel geringfügiger und verrieth sich vor dem Aufschneiden derselben nur durch über die Oberfläche zerstreute aus wenigen Luftbläschen bestehende lufthaltige Inseln. Sehr viel deutlicher zeigte aber auch in diesen Fällen die Schnittfläche, dass sich die Lunge in Bezug auf ihren Luftgehalt anders verhielt, als eine einfach atelektatische. Die ödematöse Flüssigkeit, die sie enthielt, war stets schaumig und mit Luftbläschen reichlich vermischt, während die atelektatische Lunge vollkommen luftleer war und auch auf Druck gar keine Luft entleerte.[1])

Diese Ergebnisse waren nun ungemein auffallend. Die beträchtliche Anschwellung der Lunge mit unterbundenem Hilus zeigte, dass der Blutzufluss zu derselben nicht vollkommen sistirt sein konnte. Das starke Oedem derselben liess vermuthen, dass bei gehemmtem venösem Abfluss der arterielle Zufluss von irgend einer Seite noch stattfinden konnte. Das Aussehen der Lunge entsprach dem Bilde, das man erhält, wenn man bei offener Lungenarterie die Venen einer Lunge unterbindet. Eine derartige Annahme stand aber mit unseren Vorstellungen über den Lungenkreislauf in unlösbarem Widerspruch. Nach den Versuchen von Cohnheim und Litten[2]) versorgt ausschliesslich die Arteria pulmonalis das Lungenparenchym mit Blut, und wenn wir selbst an der von diesen Autoren bestrittenen Möglichkeit einer Füllung der Lungencapillaren durch die Bronchialarterie bei verschlossener Lungenarterie festhalten wollten, so war auch damit für die Deutung der Versuchsergebnisse nichts gewonnen, denn durch die Massenligatur war mit dem Bronchus auch die Arteria bronchialis zugeschnürt.

Der nächstliegende Einwand war der, dass durch die Massenligatur ein sicherer Verschluss der Pulmonalarterie nicht erzielt worden war. Ich habe diesen Einwand vielfach geprüft dadurch, dass ich das Lungenarteriengebiet vom rechten Ventrikel aus mit löslichem Berlinerblau injicirte und habe niemals einen mangelhaften Verschluss der Pulmonalarterie nachweisen können. Um vollkommen sicher zu gehen, unterband ich jedoch mehrmals neben der Massen-

---

1) Wurde die Lungenarterie allein unterbunden, so fand sich nach 24 Stunden ein typischer hämorrhagischer Infarkt der gesammten Lunge, der sich durch seine derbere Consistenz und das Fehlen des Oedems von dem geschilderten Befunde unterschied. Der Luftgehalt der Lunge verhielt sich ebenso wie in den beschriebenen Versuchen.

2) Ueber die Folgen der Embolie der Lungenarterie. Virchow's Archiv. 65. Bd.

ligatur die Lungenarterie noch einmal gesondert, ohne dass hierdurch die Versuchsergebnisse modificirt worden wären.

Es musste also ausser den Lungenarterien und den Bronchialarterien noch ein anderer arterieller Zufluss zur Lunge bestehen. Abgesehen von dem unterbundenen Lungenhilus hing die Lunge mit dem übrigen Körper nur durch die Pleura mediastinalis zusammen und nur in dieser konnten die in Frage kommenden Gefässe verlaufen. Der Nachweis dieser Gefässe durch Injectionsversuche ist nun von Küttner in einer soeben publicirten Arbeit [1]) geführt worden. Er fand, dass Arterienzweige von den Arteriae pericardiales, mediastinales und oesophageae durch die Mediastinalplatte der Pleura zur Lunge treten und zeigte, dass es gelingt von ihnen aus die Lungencapillaren zu füllen. Er hat zur Stütze seiner anatomischen Untersuchungen ähnliche Experimente wie die oben beschriebenen angestellt und ist zu ganz analogen Ergebnissen gekommen.

Weitere Versuche lehrten nun freilich bald, dass der beschriebene Effect der Unterbindung des Lungenhilus kein constanter war. Zunächst betraf er nicht immer die ganze Lunge gleichmässig, bisweilen war nur der Unterlappen im Zustande des geschilderten hämorrhagischen Oedems, während der Oberlappen blass geblieben war. Bisweilen beruhte die hämorrhagische Färbung der Oberfläche nur auf einer blutigen Infiltration, von geringer Mächtigkeit unterhalb der Pleura, im Uebrigen war das Gewebe blass und lufthaltig. In einzelnen Fällen endlich erhielt ich genau das Resultat, das ich erwartet hatte, die Lunge war vollkommen blass, durchweg deutlich lufthaltig, wenn auch etwas weniger voluminös als im Momente der Unterbindung; ihr Gewebe war äusserst brüchig, jede Berührung genügte um es zu zerreissen. Kurz die Lunge war nekrotisch geworden und hatte ihren Luftgehalt im Wesentlichen behalten. Es scheinen somit die obenerwähnten Anastomosen zwischen dem Gebiete der Aorta und der Arteria pulmonalis entweder inconstante Bildungen oder doch wenigstens nicht immer genügend entwickelt zu sein um eine nennenswerthe Speisung des Capillarsystems der Lungenarterie zu vermitteln. Oder es sind die Differenzen der Versuchsresultate darauf zurückzuführen, dass bei der Unterbindung des Lungenhilus diese Anastomosen einmal mehr, einmal weniger in Mitleidenschaft gezogen werden. Ich habe diese Frage nicht weiter verfolgt, weil sie inzwischen, wie gesagt, von anderer Seite in Angriff genommen worden.

---

1) Beitrag zur Kenntniss der Kreislaufsverhältnisse der Säugethierlunge. Virchow's Archiv. 73. Bd.

Ich lasse auch hier wieder einige Versuchsbeispiele folgen:

Versuch VIII.

Einem mittelgrossen Kaninchen wird am 9. Mai eine Canüle in die Trachea gelegt. Durch Resection eines Stückes der 3. und 4. Rippe wird die linke Thoraxhälfte eröffnet und ein Faden um den gesammten Hilus gelegt. Vor dem Zuschnüren wird die Lunge mässig aufgebläht. Die Oeffnung wird durch die Naht geschlossen.

Als nach 4 Stunden die Wunde geöffnet wurde, war die vorliegende Oberfläche der Lunge dunkel schwarzroth gefärbt. Ueber den Luftgehalt war deshalb ein Urtheil nicht zu gewinnen. Das Thier starb am anderen Morgen. Die Section zeigte, dass die Lunge an Volumen beträchtlich zugenommen hatte, die Oberfläche ist in ihrer ganzen Ausdehnung schwarzroth gefärbt, an den Rändern sieht man die lufthaltigen Alveolen durchschimmern. Die Schnittfläche ist schwarzroth, es entleert sich von derselben eine intensiv blutig gefärbte schaumige Flüssigkeit. Die Ligatur schliesst Bronchus, Arteria und Vena pulmonalis fest ab.

Versuch IX.

Einem kleinen schwarzen Kaninchen wird am 12. Juli um 11 Uhr Vormittags in der vorhin beschriebenen Weise der linke Lungenhilus unterbunden. Um 5 Uhr Nachmittags wird die zuvor genähte Wunde geöffnet und die Brusthöhle inspicirt. Die linke Lunge ist noch durchweg lufthaltig, der Unterlappen beginnt eine dunkle Färbung anzunehmen.

Am nächsten Vormittag 12 Uhr wird das übrigens ganz muntere Thier durch Chloroform getödtet.

Die linke Lunge ist bedeutend umfänglicher als die rechte und zwar betrifft die Volumzunahme ausschliesslich den Unterlappen. Derselbe ist dunkelblauroth gefärbt, an seiner Oberfläche ist an einer Stelle eine Gruppe lufthaltiger Alveolen wahrnehmbar. Der Oberlappen ist von hellerer Färbung, überall sieht man lufthaltiges Gewebe durchschimmern. Die Schnittfläche des Unterlappens ist dunkelblauroth, es ergiesst sich von derselben eine sehr reichliche Menge schaumiger Flüssigkeit. Der Oberlappen ist sehr viel weniger ödematös; letzterer schwimmt im Wasser, während der Unterlappen untersinkt.

Durch Injection von löslichem Berlinerblau in die Pulmonalarterie vom rechten Ventrikel aus war vorher festgestellt worden, dass die unterbundenen Gefässe vollkommen dicht schliessen. Auch der Bronchus ist tadellos unterbunden.

Versuch X.

Einem kleinen Kaninchen wird am 25. Juli um 11 Uhr Vormittags zunächst die linke Lungenarterie, dann der gesammte Lungenhilus unterbunden. Vor der Zuschnürung des Bronchus wird die Lunge von der Trachea aus aufgebläht.

Um 5 Uhr Abends ist die Lunge graugelb, sehr blass, durchweg lufthaltig.

Am nächsten Morgen um 8 Uhr wird das Thier durch Chloroform getödtet.

Die linke Lunge ist eben so gross wie die collabirte rechte. Ihre Oberfläche ist mit einer fibrinösen Auflagerung bedeckt, in der linken

Pleurahöhle einige Cubikcentimeter trüber Flüssigkeit. Lunge blass, graugelb, am hinteren Rande des Unterlappens eine wenig umfängliche hämorrhagische Stelle. Bis auf diese Stelle, die auch auf der Schnittfläche dieselbe Färbung bietet, ist auch die Schnittfläche graugelb, überall lufthaltig. Das Gewebe ist ausserordentlich brüchig.

Die Ligaturen schliessen Bronchus sowie Lungenarterie und Vene.

Hatten nun die eben beschriebenen Versuche im Wesentlichen die Voraussetzungen bestätigt, von denen aus sie unternommen, so waren ihre Resultate doch sehr viel weniger prägnant ausgefallen, als dies a priori zu erwarten gewesen war. Die unerwartete Schwierigkeit den Blutstrom einer Lunge vollkommen zu unterbrechen hatte in der Mehrzahl der Versuche ein wenig beweiskräftiges Ergebniss herbeigeführt und selbst in der Minderzahl der Experimente, in denen wie es schien die Circulation der Lunge vollkommen sistirte, in denen die Lunge durchweg lufthaltig geblieben, liess sich nicht verkennen, dass das Volumen der Lunge, d. h. das Volumen der in ihr enthaltenen Luft sich verringert hatte. Deshalb hielt ich es für nothwendig einen anderen Weg zu suchen, um den Nachweis der Absorption der in den Lungen abgesperrten Luft durch das Blut zu liefern. Leider war mir der nächstliegende und vielleicht sicherste verschlossen. Da die verschiedenen Theile des Gasgemisches, das die Luft darstellt, sicherlich verschieden rasch absorbirt werden, so musste eine analytische Untersuchung mehrerer zu verschiedenen Zeiten aus der abgesperrten Lunge entnommenen Gasproben nicht nur die Frage der Absorption zweifellos entscheiden, sondern auch die Details des Vorganges klar legen. Die technische Ausführbarkeit dieser Methode ist zweifellos. Der Pflüger'sche Lungenkatheter hat schon ganz ähnlichen Zwecken, wenn auch zur Entscheidung ganz anderer Fragen gedient [1]) und wäre auch für mich vollkommen verwendbar gewesen. Aber ist nur bei sehr grossen Versuchsthieren anzuwenden, und ich verfügte nur über Kaninchen, bei denen derartige Versuche selbstredend unausführbar sind.

Ich versuchte deshalb den Nachweis der Absorption zu liefern, dadurch, dass ich die Absorptionsbedingungen willkürlich änderte und den Einfluss dieser Aenderung auf den Vorgang der Absorption beobachtete. Eine willkürliche Aenderung der Absorptionsbedingungen war nach drei Richtungen möglich.

Zunächst konnte ich die Absorption dadurch beeinflussen, dass

---

1) Wolffberg, Ueber die Spannung der Blutgase in den Lungencapillaren. Pflüger's Archiv. IV.

ich die Geschwindigkeit der Blutcirculation Schwankungen unterwarf, bei raschem Blutlauf musste in der Zeiteinheit mehr von der absorbirenden Flüssigkeit mit der Luft in Berührung treten, bei trägem weniger. Im ersten Falle musste die Absorption rascher vor sich gehen als im zweiten. Ich habe eine Reihe mehr gelegentlicher Erfahrungen gemacht, die diesem Gedankengang zu entsprechen scheinen, und ich will später auf sie zurückkommen.

Ich konnte ferner daran denken den Einfluss verschiedener Gasspannungen der absorbirenden Flüssigkeit, des Blutes auf den Vorgang der Absorption zu beobachten. Allein die Aussichten dieses Verfahrens waren keine grossen. Aenderungen der Gasspannung des Blutes sind im lebenden Thiere nur innerhalb mässiger Grenzen möglich und betreffen im Wesentlichen die Kohlensäurespannung; ein wesentlicher Einfluss derselben auf die Geschwindigkeit der Absorption war demzufolge nicht zu erwarten.

Sehr viel mehr entsprechend war zweifelsohne der dritte Weg, nicht die absorbirende Flüssigkeit sondern das zu absorbirende Gas willkürlichen Aenderungen zu unterwerfen, das Zustandekommen der Atelektase zu beobachten bei wechselndem Inhalt der Lunge. Diesen habe ich eingeschlagen.

Bevor ich aber ein Urtheil über die Aenderungen der Absorption unter diesen Umständen gewinnen konnte, mussten mir Erfahrungen über die Geschwindigkeit mit der die atmosphärische Luft aus der abgesperrten Lunge verschwindet zu Gebote stehen.

Ich suchte dieselben zu gewinnen dadurch, dass ich in der vorhin beschriebenen Weise den linken Bronchus unterband und durch Inspection der Brusthöhle die Zeit feststellte, innerhalb deren der Luftgehalt verschwunden war. Man kann von der Wunde aus unschwer die Lunge überblicken, zumal wenn sie sich zu verkleinern beginnt. Ich war mir wohl bewusst, dass es verfehlt gewesen wäre, die erhaltenen Werthe für absolut richtige zu halten, es werden durch die Methode der Unterbindung des Bronchus sicher eine Reihe von Momenten eingeführt, die die Geschwindigkeit der Absorption beeinflussen. Für die Gewinnung absolut richtiger Werthe wäre es besser gewesen, bei einer Reihe von Thieren den Bronchus an der Trachea zu verstopfen und sie zu verschiedenen Zeiten zu tödten. Aber mir kam es nicht auf absolut richtige Zahlen, sondern auf Werthe an, die für die späteren Versuche als Vergleichszahlen dienen konnten, und solche mussten selbstverständlich unter möglichst gleichen Bedingungen gewonnen sein. Bei den später zu beschreibenden Versuchen konnte die Unterbindung des Bronchus mit Eröffnung der

Brusthöhle nicht umgangen werden und deshalb mussten auch die Vorversuche von dieser Operation ausgehen.

Es mussten ferner bei diesen Versuchen möglichst alle diejenigen Einflüsse vermieden werden, welche schädigend auf die Leistungsfähigkeit des Herzens wirken und dadurch die Geschwindigkeit des Blutstroms herabsetzen konnten. Ich habe schon vorhin darauf hingewiesen, dass wenn das Blut die Luft absorbirt, jede Herabsetzung der Blutgeschwindigkeit den Vorgang der Absorption verzögern muss, und habe gleichzeitig erwähnt, dass ich eine Reihe von Erfahrungen gemacht habe, die diesen Zusammenhang erkennen lassen. Wenn ich nach vollendeter Unterbindung des Bronchus die Thiere gefesselt auf dem Brett liegen liess, ohne die Thoraxhöhle zu schliessen, so wurde die Lunge nicht innerhalb der Zeit luftleer die sonst dafür genügt, ja es trat bei diesem Thiere der Tod meist ein, ohne dass die Lunge vollkommen atelektatisch geworden war. Zum Theil verschuldete dies Resultat wohl das Eintrocknen des Lungengewebes — es wird dadurch die Elasticität desselben beeinträchtigt — aber selbst wenn ich diese Schädlichkeit vermied dadurch, dass ich feuchte Gaze auf die Oeffnung im Thorax legte, blieb das Ergebniss dasselbe. Ich glaube dasselbe auf eine allmählich wachsende Abnahme der Leistungsfähigkeit des Herzens zurückführen zu dürfen.

Sie wird veranlasst einmal durch die directe Schädigung, welche der Herzmuskel in Folge der dauernden Einwirkung der atmosphärischen Luft erleidet, ferner durch den rapiden Wärmeverlust, den das Aufbinden des Thieres und das offene Thoraxfenster herbeiführte. Um die Richtigkeit dieser Auffassung zu prüfen habe ich einmal eine starke Herabsetzung der Blutgeschwindigkeit dadurch herbeigeführt, dass ich vor der Unterbindung des Bronchus das Halsmark durchtrennte. Die Lunge dieses Thieres war nach Ablauf einer Zeit die sonst genügte, um die Luft vollkommen verschwinden zu lassen, zum grössten Theile lufthaltig geblieben.

Auf Grund dieser Erfahrungen wurden die Thiere nach vollendeter Operation und sorgfältig genähter Wunde entfesselt, und von Zeit zu Zeit der Zustand der Lunge revidirt. Wenn dies sorgfältig geschehen sollte, so musste das Thier wieder aufgebunden und die Wunde geöffnet werden, hinterher würde dieselbe immer wieder geschlossen und das Thier wurde in Freiheit gesetzt.

Von sehr grossem Einfluss war naturgemäss auch der Füllungszustand der Lunge, je geringer derselbe, um so rascher war die Absorption vollendet; ich habe es versucht, dieselbe vor dem Verschluss des Bronchus in allen Fällen möglichst gleich stark aufzu-

blähen, doch sind bei diesem Verfahren recht beträchtliche Differenzen immerhin möglich, und sie sind vielleicht der Hauptgrund der nicht unbedeutenden Schwankungen der Absorptionsdauer, die ich gefunden habe. Zum Theil freilich mögen dieselben ihren Grund auch in den normalen Differenzen der Blutgeschwindigkeit haben.

Es betrug die Absorptionsdauer in den auf diese Weise angestellten Versuchen durchschnittlich 3 Stunden, die schnellste Absorption die ich beobachtet habe, war in 2½, die langsamste in 4 Stunden vollendet. In der ersten Stunde verkleinerte sich die Lunge sehr beträchtlich, behielt aber ihren hellgelben Farbenton, in der zweiten Stunde wurde die Abnahme des Volumens noch beträchtlicher, die Färbung der Oberfläche wurde eine dunklere, mehr ins Rothe spielende, allmählich hoben sich von der bisher gleichartig gefärbten Oberfläche einzelne rothbraune luftleere Heerde ab, die sich vergrösserten, zusammenflossen, bis die Lunge luftleer war. Eine bestimmte Reihenfolge, in der diese Heerde die Lunge allmählich in Anspruch nahmen, war nicht festzustellen, manchmal zeigte sie sich zuerst am Oberlappen, manchmal am Unterlappen, manchmal trat sie an beiden zugleich auf.

Steht dieses heerdweise Auftreten der Atelektase mit ihrer Deutung als Absorptionsvorgang in Widerspruch? Keineswegs. Wir wissen, dass in der Lunge ebensowenig, wie in irgend einem anderen Organe der Kreislauf alle Theile gleichzeitig und gleichmässig in Anspruch nimmt. Capillargebiete, welche im Augenblick aus dem Kreislauf ausgeschaltet und blutleer sind, werden im nächsten Momente in denselben einbezogen und füllen sich, während andere wieder ausser Thätigkeit gesetzt werden. Diesem anscheinend regellosen Wechsel der Blutfülle entspricht die ungleichmässig vor sich gehende Absorption der Luft, die in Capillargebieten, welche zufällig von der Circulation am meisten begünstigt worden sind, am raschesten vollendet sein muss.

Ich will hier wieder einige Beispiele der erwähnten Versuche einschalten:

Versuch XI.

Am 2. Mai wird einem mittelgrossen Kaninchen in der gewöhnlichen Weise der linke Bronchus unterbunden, während die Lunge stark gebläht ist.

Die Wunde wird durch die Naht geschlossen, die Canüle bleibt in der Trachea. Die Operation ist um 10 h. 60 m. vollendet. Um 1 h. findet man die Lunge sehr verkleinert, die Mitte beider Lappen braunroth, luftleer, die Ränder hingegen, am meisten der untere Rand des Unterlappens lufthaltig.

Um 2 h. 30 m. ist die Lunge durchweg braunroth luftleer.

Das Thier stirbt am 5. Mai Abends 7 Uhr.

Die Autopsie ergibt eine hämorrhagische Infiltration des Mediastinum anticum und des Halsbindegewebes. Die linke Lunge, deren Bronchus fest unterbunden, ist völlig luftleer, die Bronchien hinter der Unterbindungsstelle leer, auf der Pleura eine fibrinöse Auflagerung.

Versuch XII.

Einem kleinen grauen Kaninchen wird am 28. Mai der linke Bronchus in der gewöhnlichen Weise unterbunden, die Lunge vor der Unterbindung gebläht.

Die Operation ist um 10 h. 45 m. vollendet. Das Thier bleibt mit offener Thoraxwunde aufgebunden, letztere wird mit einem Vorhange von feuchtem Fliesspapier bedeckt.

12 h. 15 m. Die Lunge hat sich sehr beträchtlich verkleinert. Während sie nach der Operation der Brustwunde anlag, nimmt sie jetzt etwa das Volumen einer collabirten Lunge ein. Die Ränder der Oberlappen beginnen ihren hellgelben Farbenton zu verlieren und nehmen eine mehr rothe Färbung an, doch ist die Lunge überall lufthaltig.

1 h. 15 m. Die intensiver gefärbten Stellen haben an Umfang zugenommen, ohne dass an einer Stelle völlige Luftleere eingetreten.

2 h. 15 m. Der Zustand hat sich nicht merklich verändert. Das Thier ist moribund, Herzschlag sehr verlangsamt. Es wird durch eine Injection von löslichem Berlinerblau in die Vena jugularis ext. sin. getödtet.

Die Autopsie zeigt, dass die linke Lunge durchweg lufthaltig, wenn auch viel luftärmer, als die rechte ist, besonders am Oberlappen zeigt die Oberfläche und Schnittfläche abwechselnd intensiv rothe, luftarme und gelbe luftreiche Stellen. Der linke Bronchus ist fest unterbunden. Die Injectionsmasse ist in beiden Lungen gleichmässig eingedrungen.

In derselben Weise suchte ich nun festzustellen, wie rasch die Absorption der einzelnen Bestandtheile der atmosphärischen Luft vor sich geht. Es stand zu erwarten, dass reines Sauerstoffgas rascher als atmosphärische Luft aus der Lunge verschwinden würde, weil es unabhängig vom Partiardrucke vom Blute aufgenommen wird, während das reine Stickstoffgas längere Zeit zur Absorption erfordern musste, als die atmosphärische Luft. Von der Kohlensäure war anzunehmen, dass sie ihres grösseren Absorptionscoefficienten wegen rascher als atmosphärische Luft absorbirt werden würde. Freilich war ich von vornherein zweifelhaft, ob die zu erwartenden Differenzen gross genug wären, um sich deutlich zu markiren, oder ob sie nicht vielleicht in die Breite der physiologischen Schwankungen hineinfallen würden, ohne ein prägnantes Resultat zu geben. Darüber konnte nur der Versuch entscheiden, und der Erfolg bestätigte vollkommen seine Voraussetzungen.

Zunächst benutzte ich Sauerstoffgas und verfuhr in folgender

Weise: In die Luftröhre eines Kaninchens wurde eine Canüle gebunden und diese Canüle mit Müller'schen Ventilen verbunden, so dass das Inspirationsventil in einen mit Sauerstoffgas gefüllten Gasometer, das Exspirationsventil in die Luft führte. Nun wurde in der gewöhnlichen Weise die linke Thoraxhöhle eröffnet und ein Faden um den Bronchus gelegt. Nachdem das Thier 10—15 Minuten reines Sauerstoffgas geathmet hatte, nahm ich an, dass die Lunge mit Sauerstoffgas gefüllt und schnürte den Bronchus zu. Dann wurde die Wunde genäht das Thier entfesselt. Die Lunge wurde von Zeit zu Zeit, wie in den vorhergehenden Versuchen inspicirt.

Als ich bei dem ersten derartigen Versuche 45 Minuten nach Verschlus des Bronchus die erste Revision vornahm, war ich sofort darüber im Klaren, dass das Gas schneller aus der abgesperrten Lunge verschwindet, als die Luft. Ich hatte bei den vorhergehenden Versuchen die erste Inspection frühestens nach Ablauf einer Stunde vorgenommen und dabei die Lunge stets durchweg lufthaltig und von gleichmässig hellgelber Farbe gefunden, hier hatte die hellgelbe Färbung bereits der mehr rothen Platz gemacht und es zeigte die Lunge bereits zahlreiche braunrothe luftleere Stellen. Bei der zweiten Revision nach weiteren 45 Minuten war das Gas vollkommen aus der Lunge verschwunden. Bei einem zweiten derartigen Versuche wurde die Lunge bereits nach 45 Minuten völlig luftleer gefunden. Ich füge das Protokoll desselben hier bei.

Versuch XIII.

Am 15. Juni wurde einem mittelgrossen Kaninchen die Trachea durch eine Canüle mit Müller'schen Ventilen verbunden, deren Inspirationsventil in einen mit Sauerstoffgas gefüllten Gasometer führt. Darauf wurde in gewöhnlicher Weise die linke Thoraxhöhle eröffnet, ein Faden um den linken Bronchus gelegt und nachdem das Thier 10 Minuten Sauerstoff geathmet hatte, zugeschnürt. Es geschah dies 3 h. 30 m.

Die Wunde wurde genäht und das Thier entfesselt. Als um 4 h. 15 m. die Wunde geöffnet wurde, fand man die Lunge völlig atelektatisch. Das Thier wurde sofort durch Chloroform getödtet und durch die Obduction festgestellt, dass der Bronchus isolirt und unterbunden ist. Auch die Schnittfläche der Lunge ist völlig luftleer.

Die Differenzen waren so hochgradig, dass ich wohl berechtigt gewesen wäre, sie als eine vollkommene Bestätigung meiner aprioristischen Raisonnements anzusehen, wenn nicht gegen die Versuche ein sehr begründeter Einwand nahe gelegen hätte. Während bei den früheren Experimenten der Bronchus unterbunden worden war, während die Lunge gebläht wurde, war dies hier nicht geschehen. Ich habe bereits darauf hingewiesen, wie beträchtliche Differenzen

der Absorptionsdauer derartige Schwankungen des Füllungszustandes bedingen können. Vielleicht war die gefundene Differenz lediglich auf Rechnung dieser verschiedenen Füllung zu setzen.

Dieser Fehler der Versuche war leicht zu beseitigen, ich musste eben vor der Zuschnürung die Lunge mit Sauerstoffgas aufblähen. Der erste derartige Versuch gab ein von dem eben geschilderten sehr abweichendes Resultat. Nach $2^1/_2$ Stunden war die Lunge noch nicht völlig luftleer.

Versuch XIV.

Am 15. Juni wurde einem mittelgrossen Kaninchen eine Canüle in die Luftröhre gebunden und ein Faden in der gewöhnlichen Weise um den linken Bronchus geführt. Dann wird die Lunge mit Sauerstoff stark gebläht, und der Bronchus unterbunden. Die Operation ist um 4 h. 15 m. vollendet. Die Wunde wurde genäht, das Thier entfesselt.

4 h. 45 m. Die Lunge hat sich stark verkleinert. Ausgedehnte dunkle Flecke, besonders am Oberlappen.

5 h. 15 m. Oberlappen völlig luftleer, ebenso der obere Theil des Unterlappens, der untere Theil noch lufthaltig.

5 h. 45 m. Die lufthaltige Partie hat sich anscheinend noch etwas verkleinert.

6 h. 15 m. Keine merkbare Veränderung.

7 h. 45 m. Der Rest des Unterlappens ist bis auf einen erbsengrossen Herd am unteren Rande luftleer.

Das Thier wurde am 29. Juni todt gefunden.

Die Halswunde und die Thoraxwunde waren per primam geheilt. Die linke Thoraxhöhle war mit dickem zähem gelbem Eiter angefüllt, in den eingebettet die luftleere Lunge lag. Der Oberlappen ist auf der Schnittfläche gleichmässig braunroth, von zäher muskelähnlicher Consistenz. Die Bronchien sind leer. Ihre Substanz ist, wie am Unterlappen constatirt wird, völlig aufblasbar. Der Hauptbronchus ist fest unterbunden.

Die einfache Aufblähung der Lunge, wie sie hier vorgenommen worden war, musste in der Lunge sehr viel atmosphärische Luft zurücklassen, es scheint als ob in Folge dessen der untere Theil des Unterlappens Luft oder doch ein sehr stickstoffreiches Gasgemisch enthalten habe, während der Rest der Lunge einen sehr viel sauerstoffreicheren Inhalt beherbergte. Daher die beträchtliche Differenz der Absorptionsdauer in beiden Theilen.

Dies musste vermieden werden dadurch, dass vor der Aufblähung der Lunge das Thier wie in den früheren Versuchen reinen Sauerstoff athmete.

Versuch XV.

Bei einem ziemlich kleinen Kaninchen wurde am 16. Juni die Luftröhre mit Müller'schen Ventilen verbunden, deren Inspirationsventil in einen mit Sauerstoff gefüllten Gasometer führte. Dann wurde in der beschriebenen Weise ein Faden um den linken Bronchus gelegt. Nachdem

das Thier 10 Minuten Sauerstoffgas geathmet hatte, wurde das Exspirationsventil geschlossen, die Lunge stark gebläht, und der Faden zugeschnürt.

Die Operation ist vollendet 10 h. 15 m. Die Wunde wird genäht, das Thier entfesselt.

10 h. 30 m. Die Lunge ist schon erheblich verkleinert und zeigt an beiden Lappen sehr dunkle Flecken.

10 h. 45 m. Diese Flecke haben an Umfang zugenommen.

11 h. 15 m. Die Lunge ist völlig atelektatisch.

Das Thier starb am 28. Juli. Die Tracheotomiewunde war völlig geheilt. Ebenso die Pleurawunde. Der Defect im Brustkorb durch eine gefässhaltige Bindegewebsmembran ausgefüllt. Im rechten Pleurasack ungefähr ein Theelöffel dünner trüber Flüssigkeit, die Lunge ist nirgends adhärent.

Der linke Pleurasack ist völlig verödet, die Lunge mit der Brustwand überall durch ziemlich leicht zu trennende Adhäsionen verwachsen.

In der rechten Lunge fanden sich ausgedehnte bronchopneumonische Infiltrationen, zwischen denen das Lungengewebe lufthaltig und stark gebläht ist.

Die linke Lunge ist in einen mit dünnem gelbem Eiter gefüllten Sack umgewandelt, dessen Lumen die enorm dilatirten Bronchien darstellen, dessen nirgends mehr als 3 Mm. dicke Wandung aus einem derben fibrösen Gewebe besteht, das keine Aehnlichkeit mit Lungensubstanz hat. Nach dem Aufschneiden der einzelnen Recessus des Sacks hat das Ganze sehr viel Aehnlichkeit mit einer pyelitischen Niere. Lungengefässe frei, Bronchus fest unterbunden.

Herz völlig normal, keine Hypertrophie des rechten Ventrikels.

Durch diese Versuche schien mir nachgewiesen, dass das Sauerstoffgas sehr viel rascher aus der abgeschlossenen Lunge verschwindet, als die atmosphärische Luft. Es galt nun in ähnlicher Weise festzustellen, wie sich Kohlensäure und Stickstoff verhält. Für diese Gase war aber die Methode, die ich bisher angewandt hatte, unbrauchbar, ich konnte die Versuchsthiere selbstredend keines dieser Gase so lange athmen lassen, bis die Luft aus der Lunge vollständig verdrängt war, sie wären lange vorher unfehlbar zu Grunde gegangen. Ich richtete deshalb die Versuche so ein, dass die eine Lunge das Respirationsgeschäft ungestört fort besorgte, während die andere für die Versuche mit den Gasen gefüllt wurde. Zu diesem Zwecke führte ich in den linken Bronchus eine Canüle ein, die mit dem Gasometer in Verbindung gesetzt wurde.

Auch diese Operation ist ohne jede Schwierigkeit auszuführen. Es genügt hierzu ein Thoraxfenster, das genau in derselben Weise wie zur Unterbindung des linken Bronchus angelegt ist, jedoch ist die Ausführung sehr erheblich leichter, wenn man noch von der zweiten Rippe ein entsprechendes Stück entfernt. Dann führt man zwei Fäden unter den Bronchus und schnürt während der tiefere leicht ange-

zogen wird, den höheren dicht an der Bifurcation zu. Hierauf öffnet man den Bronchus möglichst dicht an der Unterbindungsstelle und kann ohne jede Schwierigkeit eine Canüle in den Bronchus einführen und einbinden. Ich benutzte abgeschrägte Glascanülen mit möglichst kurzem Hals; trotzdem ragten dieselben häufig so weit nach abwärts, dass der zum Oberlappen führende Ast verschoben wurde, und nur der Unterlappen sich anfüllte. Ich verband die Canüle durch einen Kautschukschlauch mit dem Gasometer, blähte sie unter starkem Druck auf, liess sie wieder collabiren, indem ich die Verbindung löste und wiederholte dies Verfahren so oft, bis ich die Ueberzeugung hatte, dass die Lunge im Wesentlichen mit dem Gase gefüllt war. Dann wurde der Kautschukschlauch der Canüle durch eine Ligatur fest verschlossen, die Verbindung mit dem Gasometer gelöst, die Thoraxwunde genäht, durch die Naht der Canüle eine sichere Lage gegeben und das Thier entfesselt. Die Revision der Thoraxhöhle wurde wie in den vorigen Versuchen von Zeit zu Zeit vorgenommen. Ich benützte zu diesen Versuchen meist mittelgrosse Thiere, die Operation ist an kleinen nicht schwieriger auszuführen, aber die zarten Wandungen der Bronchien werden leichter durch die Canüle perforirt.

Diese Versuchsanordnung bot eine grosse Reihe von Vortheilen dar. Einmal war mit einer einzigen Beobachtung das Thier nicht verbraucht, wie bei den oben angeführten Experimenten, sondern ich konnte die Aufblähung der Lunge von der Canüle aus mehrmals hinter einander vor sich gehen lassen. Abgesehen davon, dass ich dadurch sehr viel rascher und mit einer sehr viel geringeren Zahl von Thieren zum Ziel gelangte, war es mir dadurch möglich gemacht, vergleichende Beobachtungen an demselben Thiere anzustellen. Ich habe schon vorhin erwähnt, dass ich die Schwankungen der Absorptionsdauer zum Theil auf individuelle Differenzen der Thiere — verschiedene Geschwindigkeit der Circulation u. s. w. — zurückführe. Hierzu kam, dass schon die Unterbindung des Bronchus, der Ligaturfaden, der der dünnwandigen Lungenarterie dicht anlag, eine geringe Verengerung ihres Lumens, eine Knickung ihrer Wand und damit einen grösseren Widerstand für den Blutstrom in ihr bewirkte, ein Hinderniss, das bei den verschiedenen Thieren gewiss sehr verschieden gross ausfiel. Bei manchen meiner Versuchsthiere denen ich den Bronchus unterbunden hatte passirte ein Sondenknopf die Lungenarterie an der Unterbindungsstelle sehr viel schwieriger, als an anderen. Ich weiss nicht, ob dieser Umstand erheblich für meine Versuche ins Gewicht fällt, ich habe mich durch natürliche Injectionen darüber ins Klare zu setzen versucht und nie

eine Differenz in der Füllung beider Lungen mit Farbstoff gefunden; immerhin war es mir sehr angenehm, dass ich durch vergleichende Versuche an demselben Thiere alle diese Fehler ausschliessen konnte. Aus diesem Grunde habe ich auch noch einmal Versuche mit Sauerstoffgas in dieser Weise angestellt.

Ich lasse zunächst ein Beispiel derselben folgen.

Versuch XVI.

Einem mittelgrossen Kaninchen wird in der oben beschriebenen Weise am 25. Juni eine Canüle in den linken Bronchus geführt. Die Lunge wird dann mit Exspirationsluft aufgebläht, der Oberlappen füllt sich nur unvollkommen. Der Kautschukschlauch wird dann wieder geöffnet, so dass sich die Lunge retrahiren kann, dann wird die Canüle verschlossen.

Die Operation ist 11 h. 40 m. vollendet. Die Wunde wird genäht, das Thier entfesselt.

12 h. 45 m. Oberlappen zum Theil luftleer, Unterlappen durchweg lufthaltig.

2 h. Lunge bis auf einige kleine Herde des Unterlappens luftleer.

Jetzt wird die Lunge möglichst stark mit Sauerstoffgas gebläht, auch jetzt ist die Aufblähung des Oberlappens unvollkommen.

Bei hochgradig geblähter Lunge wird die Canüle um 2 h. 3 m. geschlossen.

2 h. 18 m. Oberlappen luftleer, Unterlappen stark verkleinert, nicht mehr hellgelb sondern mehr roth gefärbt, einzelne dunkle Flecken sichtbar.

4 h. Lunge völlig luftleer.

Neue Aufblähung mit Sauerstoffgas. Der Oberlappen bläht sich nur zum Theil auf. Die Canüle wird geschlossen während die Lunge mässig stark gebläht. Die Operation ist vollendet 4 h. 15 m.

4 h. 45 m. Oberlappen völlig luftleer, im Unterlappen sehr geringer Gasgehalt.

5 h. Die Lunge ist völlig atelektatisch.

Derselbe Versuch wird nochmals wiederholt. Die Canüle wird bei mässig geblähter Lunge 5 h. 7 m. geschlossen. Das Thier bleibt gefesselt, die Thoraxwunde wird geschlossen.

5 h. 40 m. Die Lunge ist fast luftleer, nur der Unterlappen verräth durch eine etwas hellere Färbung in der Nähe der unteren Ränder einen geringen Luftgehalt.

5 h. 56 m. Atelektase vollendet.

Aufblähung der Lunge mit Exspirationsluft. Der Oberlappen bläht sich mit.

6 h. Der Schlauch wird geschlossen bei mässiger Blähung der Lunge.

7 h. Lunge überall lufthaltig.

8 h. 45 m. Nur ein kleiner Theil des Oberlappens ist luftleer, sonst ist die Lunge noch überall lufthaltig, von hellgelber Farbe.

Der Versuch wird abgebrochen.

In diesem Experiment hatte ich alle Bedingungen so gestellt, dass die Absorption der Luft dadurch begünstigt wurde, ich hatte bei der ersten Aufblähung mit Luft die Lunge der Retraction über-

lassen, während dies beim Sauerstoffgas nicht geschah. Trotzdem war nach 2 h. 20 m. die Absorption noch nicht vollendet. Drei darauf folgende Aufblähungen mit Sauerstoffgas führten in

1 Stunde 57 Minuten
45 „
49 „

zu völliger Atelektase, während sie bei der letzten Aufblähung mit atmosphärischer Luft nach 2 h. 45 m. noch völlig lufthaltig war. Auch dieser Versuch hatte mithin dasselbe Resultat gegeben wie die vorigen.

Schon vorher hatte ich ganz dieselben Versuche mit Kohlensäure angestellt.

Auch hierfür folgen einige Beispiele:

Versuch XVII.

Am 30. Mai wird einem mittelgrossen Thiere eine Glascanüle in den linken Bronchus eingebunden. Die Canüle wird mit einem mit Kohlensäure gefüllten Gasometer in Verbindung gesetzt. Die Lunge wird unter starkem Drucke mit Kohlensäure aufgebläht, dann wird die Verbindung mit dem Gasometer gelüftet, so dass die Lunge collabirt und dies Manöver so oft wiederholt, bis es wahrscheinlich war, dass der Inhalt der Lunge aus Kohlensäure bestand. Dann wird bei stark geblähter Lunge die Canüle 3 h. 30 m. luftdicht geschlossen. Das Kaninchen, nachdem die Wunde genäht, entfesselt.

Bei der ersten Revision nach Ablauf von 15 Minuten zeigt sich, dass die Canüle aus dem Bronchus geglitten ist. Die Lunge ist bereits sehr verkleinert und zeigt viele dunkle Flecke.

Die Canüle wird von Neuem eingebunden, die Lunge mit Kohlensäure stark gebläht. Um 3 h. 58 m. wird die Canüle verschlossen.

Das Thier bleibt mit genähter Wunde aufgebunden.

4 h. 13 m. Lunge sehr verkleinert, sehr umfangreiche dunkle luftleere Herde.

4 h. 28 m. Lunge völlig luftleer.

Sie wird von Neuem mit Kohlensäure gebläht, der Oberlappen bleibt dabei zum Theil ungebläht. Die Canüle wird 4 h. 30 m. abgeschlossen.

5 h. Lunge völlig atelektatisch,

Nach Blähung mit Kohlensäure Schluss der Canüle 5 h. 5 m.

5 h. 20 m. Lunge fast luftleer.

5 h. 35 m. Unterlappen völlig luftleer. Am Oberlappen eine noch heller gefärbte Zone.

6 h. Derselbe Zustand.

Neue Aufblähung mit Kohlensäure. Die Canüle 6 h. 2 m. geschlossen. Das Thier wird entfesselt.

6 h. 35 m. Lunge noch nicht völlig luftleer. Die Ränder sind noch etwas lufthaltig, wenn auch in geringem Grade.

6 h. 50 m. Lunge fast luftleer, nur die äussersten Ränder, auch des Unterlappens sind noch etwas lufthaltig.

3 h. Oberlappen dunkelbraunroth, völlig atelektatisch. Unterlappen noch durchweg lufthaltig, von hellgelber Färbung.

5 h. 20 m. Unterlappen immer noch durchweg lufthaltig.

7 h. 40 m. Unterlappen sehr verkleinert, Färbung etwas weniger hell, auf der Oberfläche mehrere dunkle Flecken.

Der Versuch wird abgebrochen; das Thier behält die geschlossene Canüle.

Am anderen Morgen wird dasselbe bereits todtenstarr gefunden. Die linke Lunge ist fast durchweg luftleer, bis auf einzelne minimale Luftbläschen. Schnittfläche braunroth, ödematös.

Hier wird der lufthaltige Oberlappen innerhalb 4 Stunden 15 Minuten atelektatisch, während der mit Stickstoff gefüllte Unterlappen nach nahezu 9 Stunden noch in sehr ausgedehnter Weise gashaltig war.

Die beschriebenen Versuche hatten somit ergeben, dass von den einzelnen Bestandtheilen der atmosphärischen Luft Sauerstoff und Kohlensäure sehr viel rascher, der Stickstoff sehr viel langsamer als dieselbe aus der abgeschlossenen Lunge verschwinden. Es war dies eine vollkommene Bestätigung des aprioristischen Raisonnements, von dem aus die Versuche angestellt worden waren, eines Raisonnements, das die Auffassung dieses Vorganges als eines Absorptionsvorganges zwischen Gas und Blut zur Voraussetzung hatte. Die Richtigkeit dieser Voraussetzung konnte fortan kaum länger in Zweifel gezogen werden, und doch durfte ich mir nicht verhehlen, dass alle die Bedenken, die gegen diese Auffassung geltend gemacht werden konnten, alle die Schwierigkeiten für das Verständniss eines derartigen Absorptionsvorganges, die ich am Eingange dieser Abhandlung auseinandergesetzt habe, durch die bisherigen Versuche in keiner Weise ihre Erledigung gefunden hatten. Wie war die vollkommene Absorption des Gases zu erklären? Wie war es möglich, dass die Gasspannung in dem abgeschlossenen Raume den die Lunge darstellt nicht schliesslich so tief herabging, dass die Absorption aufhören musste [1])? Ich glaube nicht, dass eine befriedigende Antwort

1) Es könnte mir vielleicht entgegnet werden, dass in meinen Versuchen ein vollständiges Verschwinden des Stickstoffs aus der Lunge nicht beobachtet wurde, dass die Versuche wegen der langen Dauer des Vorgangs vorher abgebrochen worden sind. Ich weiss nicht, ob es nöthig ist, diesem Einwande zu begegnen. Abgesehen davon, dass, wie ich schon früher auseinandergesetzt habe, das Verständniss einer völligen Absorption der Kohlensäure und des Sauerstoffs ganz denselben Schwierigkeiten begegnet, abgesehen davon, dass ich in den fraglichen Versuchen bei der Autopsie des todten Thieres am anderen Morgen die Lungenatelektase fand, so beweist eben das völlige Verschwinden der atmosphärischen Luft die Möglichkeit einer vollkommenen Absorption des Stickstoffs.

auf diese Fragen zu geben ist, so lange wie wir an der herrschenden Ansicht festhalten, dass die elastische Spannung des Lungenparenchyms erschöpft ist, in dem Momente, wo die Lunge sich bei Eröffnung des Thorax retrahirt hat, so lange wir in diesem Zustande der Lunge die Gleichgewichtslage ihres Parenchyms erblicken. Wer die Möglichkeit einer vollständigen Absorption der Luft aus der Lunge zugesteht, wird vielmehr mit zwingender Nothwendigkeit zu der Annahme gedrängt, dass die Elasticität des Lungenparenchyms nicht eher befriedigt ist, bis das letzte Luftbläschen aus derselben ausgetrieben ist, dass der vollständige Collapsus der Lunge bei der Eröffnung des Brustkorbes nur deshalb unmöglich ist, weil der völligen Entleerung der Luft Widerstände in den Weg treten, die die volle Wirkung der Elasticität hemmen. Die Lunge verhält sich nicht wie die kleinen als Kinderspielzeug gebrauchten mit Wasserstoff gefüllten Gummiballons, die, wenn sie einen Theil des Gases abgegeben haben, auch ihre elastische Spannung völlig eingebüsst haben, ihre Spannung ist nicht verbraucht, so lange sie überhaupt noch Luft beherbergt. Dieses Verhalten der Lunge, dessen Annahme, wie gesagt, eine nothwendige Consequenz für den ist, der die vollkommene Absorption der Luft durch das Blut zugesteht, ist wohl auch das naturgemässe für ein Organ, das wie die Lunge ursprünglich einmal luftleer gewesen ist.

Worin die Widerstände bestehen, die nach Eröffnung des Thorax der Lunge nur bis zu einem gewissen Grade gestatteten, ihrer elastischen Spannung nachzugeben, darüber sind nur Vermuthungen möglich. Bartels, der in dem bereits erwähnten Aufsatze [1]) eine ähnliche Anschauung, wie die soeben entwickelte, andeutet, sucht dieselbe in einer Contraction der Bronchialmuskeln. Es geht daraus hervor, dass er seine ganze Auseinandersetzung nur für das lebendige Thier gelten lässt, während ich sie auch für die Leiche festhalten will. Soll ich eine Vermuthung formuliren, so würde ich annehmen, dass bei der Verkleinerung der Lunge die Bronchialwandungen sich aneinander legen, und dass die Spannung der Alveolarluft, sobald sie um ein gewisses Maass gesunken, nicht hinreicht, um sie von einander zu entfernen. Durch einen stärkeren Druck gelingt es — dies möchte ich gegen Bartels festhalten — die Luft aus der dem Drucke ausgesetzten Lungenpartie zu verdrängen.

Acceptiren wir also diese Auffassung, so verliert der Vorgang

1) Virchow's Archiv. Bd. 21. S. 130.

für die Verkleinerung der Lunge zur Geltung kommt, wird die Verkleinerung des Lungenvolumens dem absorbirten Luftvolumen entsprechen, nur dann wird während der ganzen Absorptionsdauer der Druck der Luft in der Lunge dem Atmosphärendruck gleich sein. In unserem Falle wird aber ein Theil der elastischen Kraft zur Ueberwindung der Widerstände verbraucht, die Spannung der Luft in der linken Lunge wird deshalb unter den Atmosphärendruck herabgehen. Wir werden den Werth dieser Spannung finden, wenn wir vom Atmosphärendruck den Spannungszuwachs, den das Parenchym der geblähten rechten Lunge erfahren hat — dies ist der Werth für die Grösse des überwundenen Widerstandes — subtrahiren. Da dieser Werth ein allmählich wachsender ist, wird die Spannung der abgesperrten Luftmasse allmählich sinken müssen.

Allein bei der grossen Dehnbarkeit der Lungensubstanz ist der Spannungszuwachs, den sie erfährt, selbst bei sehr beträchtlicher Blähung der Lunge ein sehr mässiger und hält nur einer sehr niedrigen Quecksilbersäule das Gleichgewicht. Subtrahiren wir ihn von dem Atmosphärendruck, so bleibt immer noch ein sehr beträchtlicher Werth übrig, d. h. der Druck der abgeschlossenen Luftmasse sinkt nie so tief, dass dadurch der ungestörte Fortgang der Absorption in Frage gestellt würde. —

Ich habe in meinen bisherigen Ausführungen zu zeigen versucht, dass die vollkommene Absorption der in der Lunge abgesperrten Luft mit Nothwendigkeit zu der Ansicht führt, dass die Elasticität der Lunge erst dann befriedigt ist, wenn die Lunge völlig luftleer geworden. Ich habe diese Anschauung als eine Hypothese dargestellt, welche als eine nothwendige Consequenz dieser Thatsache acceptirt werden muss. In Wahrheit aber habe ich eine Reihe von Erfahrungen gesammelt, welche derselben eine viel sicherere Stütze geben, und ich selbst bin auf Grund dieser Erfahrungen schon zu der entwickelten Anschauung gelangt, ehe ich die Absorption der Luft durch das Blut für unzweifelhaft bewiesen hielt. Es geschah dies bei Gelegenheit von Versuchen, welche die andere Form der Atelektase betrafen, die von Traube beschriebene Atelektase, welche nach Eröffnung des Brustkorbes entsteht. Traube hatte gezeigt, dass wenn man durch ein weites Thoraxfenster der Luft dauernd Zutritt zur Pleurahöhle gestattet, die betreffende Lunge nach 1—2 Stunden vollkommen luftleer, genau in demselben Zustande wie die atelektatischen Lungen nach Bronchialverschluss gefunden wird [1].

---

1) Gesammelte Beiträge zur Physiologie und Pathologie. Bd. I. S. 100.

Kommt auch diese Atelektase durch Absorption der Luft zu Stande, welche in derselben nach der Retraction bei der Eröffnung des Thorax zurückbleibt? War durch die Retraction die Elasticität der Lunge bereits erschöpft, und das glaubte ich, als ich diese Versuche anstellte, so konnte dies kaum angenommen werden, denn die absorbirte Luft musste sofort durch den offenen Bronchialbaum wieder ersetzt werden. Andererseits war auch kein anderer Grund auffindbar, der die Lunge zu diesem vollkommenen Collaps veranlasste. Die Entscheidung sollte auch hier — es waren dies die ersten Versuche, die ich anstellte, — die Unterbindung der Lungenarterie liefern, die je nach Eröffnung des Brustkorbes ungemein leicht ausgeführt werden konnte. Ich begnügte mich hier mit der Unterbindung der Arterie, weil bei der voraussichtlich kurzen Dauer der Versuche ich eine hämorrhagische Infarcirung der Lunge nicht zu befürchten hatte. Es zeigte sich auch, dass bei Unterbindung der Arteria pulmonalis die bald zu besprechenden Erscheinungen ganz in derselben Weise abliefen, wie nach Unterbindung des ganzen Hilus der Lunge.

Diese Versuche schienen zunächst zu ergeben, dass trotz der unterbrochenen Circulation die fragliche Atelektase nichtsdestoweniger eintritt. Die Lunge verkleinerte sich erheblich, ihre Oberfläche verlor allmählich ihre hellgelbe Färbung, und schliesslich wurde sie gleichmässig braunroth und luftleer. Freilich trat dieses Resultat etwas langsamer ein, als bei intaktem Kreislauf. Während sonst meist nach 1, höchstens 2 Stunden die Lunge atelektatisch gefunden wird, dauert es nach Unterbrechung des Kreislaufs manchmal 3 ja 4 Stunden bis der erwähnte Zustand eintritt. So frappant nun also bis hierher die Resultate beider Versuche sich bis auf die Differenz der Dauer gleichen, so verschieden ist nichtsdestoweniger bei genauerer Betrachtung das Verhalten der Lunge in beiden Fällen. In dem ersten Falle, bei intaktem Kreislauf ist die Lunge in der That vollkommen luftleer, die Schnittfläche war wie die Oberfläche vollkommen gleichmässig braunroth und zeigte nirgends eine Luftblase. Im anderen Falle hingegen — bei unterbrochenem Kreislauf — war die Lunge nur an ihrer Oberfläche luftleer geworden, drängte man beide Lappen auseinander, so sah man an der in Contakt stehenden Fläche derselben ein lufthaltiges Centrum umgeben von einem schmalen kaum millimeterbreiten luftleeren Hofe. Dasselbe ergab die Schnittfläche, auch hier zeigte sich das Centrum der Lunge überall lufthaltig, gleichmässig hellgelb, während die Oberfläche bis zu einer Tiefe von etwa 1 Mm. braunroth und luftleer war. Das

nämliche Resultat erhielt man, wenn man die Thiere länger leben liess, freilich kann man sie meist nur wenige Stunden am Leben erhalten.

Ich will hier wieder einige Beispiele folgen lassen.

Versuch XXI.

Am 6. Novbr. wird einem kleinen grauen Kaninchen durch Resection die 2. und 3. Rippe des Thorax eröffnet. Die Operation ist beendet 10 h. 52 m. Das Thier bleibt gefesselt auf dem Operationsbrette mit weit geöffnetem Thoraxfenster.

12 h. Die linke Lunge ist völlig luftleer. Oberfläche und Schnittfläche sind gleichmässig braunroth, jeder Theil derselben sinkt in Wasser unter.

Versuch XXII.

Am 4. Novbr. wird einem kleinen Kaninchen durch Resection der 3. und 4. Rippe die linke Thoraxhöhle eröffnet. Vom Fenster aus wird die linke Lungenarterie unterbunden. Die Operation ist um 10 h. beendet. Die Lunge hat sich im Momente der Eröffnung des Brustkorbes retrahirt, ist aber im Uebrigen völlig unverändert. Das Thier bleibt gefesselt mit weit eröffnetem Thoraxfenster auf dem Operationsbrette.

1 h. Die Lunge ist erheblich verkleinert, ihre Oberfläche gleichmässig braunroth, nur am Oberlappen einzelne kleine hellgelbe Flecke.

Dieser Zustand blieb unverändert bis 6 Uhr Abends. Das Thier wurde durch Chloroform getödtet.

Die Autopsie zeigte, dass die Oberfläche des Oberlappens etwas eingetrocknet war und einzelne kleine gelbe lufthaltige Flecke zeigt. Die Oberfläche des Unterlappens war von gleichmässiger braunrother Färbung, nirgends ein Luftbläschen zu sehen. An den einander berührenden Flächen beider Lappen ist das Centrum hellgelb, mit der Lupe sieht man dichtgedrängte Luftbläschen, nur der 1 Mm. breite Rand ist luftleer.

Auch auf der Schnittfläche beider Lappen sieht man, dass die luftleere Beschaffenheit nur 1 Mm. tief reicht, dann kommt gelbliches, deutlich lufthaltiges, freilich etwas luftarmes Gewebe, in dem man aber mit der Lupe deutlich dicht aneinander gedrängte Luftbläschen sieht.

Die linke Lungenarterie ist fest unterbunden.

War dieser Collapsus der oberflächlichen Lungenpartien gleichfalls ein Vorgang, der durch die Absorption der Luft zu Stande kam? Dies war nur möglich, wenn nach der Unterbindung der Lungenarterie die oberflächlichen Schichten der Lunge durch Collateralbahnen versorgt wurden, und dies war nach den neuesten Angaben über die Blutversorgung der Säugethierlunge nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen [1]).

Oder war dieser Vorgang völlig unabhängig vom Kreislauf? Dann stand zu erwarten, dass er überhaupt nicht an das Leben der

1) Vgl. Küttner a. a. O.

Versuchsthiere, an das Leben der Lunge gebunden war, dass er der Leichenlunge genau in derselben Weise zukam. Ich gestehe, dass meine Erinnerungen an Lungen menschlicher Leichen, die einen oder mehrere Tage gelegen hatten — und derartige Lungen zu sehen, bieten ja die pathologisch anatomischen Demonstrationscurse reichlich Gelegenheit — nicht sehr zu Gunsten der letzten Auffassung plaidirten, derartige Lungen sind an ihrer Oberfläche meist überwiegend lufthaltig. Ganz ebenso verhalten sich Kaninchenlungen, die man einfach an der Luft liegen lässt. Aber unter diesen Umständen sind die Lungen der Verdunstung in sehr viel grösserem Maasse ausgesetzt, als innerhalb der sehr wasserreichen Atmosphäre der Pleurahöhle und auch hier hatte ich häufig gesehen, dass die dem Thoraxfenster unmittelbar gegenüber liegenden Lungentheile, da wo sie an der Oberfläche trocken wurden, auch oberflächlich lufthaltig blieben. In dem oben angeführten Versuche war dies z. B. am Oberlappen der Fall gewesen. Es galt also die Leichenlunge vor der Verdunstung geschützt in einer feuchten Kammer aufzubewahren. Als ich dies that, erhielt ich genau dasselbe Resultat, wie im lebenden Thiere bei unterbundener Lungenarterie. Eine durchweg lufthaltige hellgelbe Lunge war, nachdem sie 24 Stunden in der feuchten Kammer gehangen hatte, stark verkleinert, die Oberfläche durchweg gleichmässig braunroth und luftleer. Die in Contakt stehenden Oberflächen beider Lappen waren hingegen in der Mitte lufthaltig, nur am Rande sah man einen meist mehrere Millimeter breiten luftleeren Saum. Dem entsprechend verhielt sich auch die Schnittfläche. Wurde die Lunge in demselben Raume nicht aufgehängt, sondern hingelegt, so blieb die Fläche, mit der sie aufgelegen hatte, lufthaltig, während sie sich im Uebrigen genau so verhielt, wie vorher beschrieben. Je länger man die Lunge hängen lässt, um so breiter wird der luftleere Saum, um so kleiner der lufthaltige Kern, freilich setzt die bald eintretende Fäulniss einer allzu langen Beobachtung Schranken. Wenn man aber die Fäulniss dadurch verhindert, dass man statt des Wassers Thymollösung nimmt und die Lunge bei Beginn des Versuches in Thymollösung wäscht, so kann man den Versuch über viele Tage ausdehnen. Ich habe auf diese Weise eine Meerschweinchenlunge einmal 9 Tage hängen lassen, ohne dass sie eine Spur von Geruch zeigte. Nach Ablauf dieser Zeit war die Luft bis auf einen äusserst kleinen Kern im Centrum beider Lappen aus denselben verschwunden. Bis auf diesen geringen Rest von lufthaltigem Gewebe war die Lunge völlig luftleer, sie liess sich leicht aufblasen und retrahirte sich vollkommen, das Gewebe hatte seine

Elasticität nicht eingebüsst. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass, wenn man den Versuch noch weiter ausdehnt, es gelingen muss, auch noch diesen Luftrest verschwinden zu lassen und eine vollkommene Atelektase der Leichenlunge herbeizuführen.

Dass die Vorgänge an der Leichenlunge und an der Lunge der lebenden Thiere mit eröffnetem Thorax und unterbundener Lungenarterie identificirt werden müssen, ist so einleuchtend, dass ich darüber wohl kein Wort zu verlieren brauche, und damit ist die Annahme einer Absorption der Luft aus den oberflächlichen Alveolen ohne weiteres ausgeschlossen.

Durch welchen anderen Vorgang wird die Luft aus den fraglichen Lungentheilen entfernt? welchen Weg nimmt dieselbe? Dies ist die Frage, die sich ohne Weiteres aufdrängt, und deren Entscheidung an der Leichenlunge keine Schwierigkeit haben kann.

Die Annahme, dass die Luft durch den Bronchialbaum nach aussen entweicht, hatte von vornherein wenig Wahrscheinlichkeit, sie liess die eigenthümliche Anordnung der atelektatischen Partien, das ausschliessliche Befallensein der oberflächlichen Theile, das allmähliche Fortschreiten von der Oberfläche nach dem Centrum völlig unerklärt. Nichtsdestoweniger hielt ich mich nicht für berechtigt, von dieser Möglichkeit ohne jede Prüfung zu abstrahiren, um so weniger, als diese Prüfung eine überaus einfache war; es genügte dafür, eine Lunge mit unterbundenen Luftwegen unter denselben Bedingungen zu beobachten. Und doch kann man auch hier leicht das Opfer eines Irrthums werden. Am zweckmässigsten ist es, des Vergleichs halber nur den einen Bronchus zu unterbinden. Thut man dies, während man die Lunge stark aufbläht, so bleibt die unterbundene Seite gebläht, die andere retrahirt sich wieder; 24 Stunden später ist jene vollkommen lufthaltig hellgelb, die andere hingegen oberflächlich atelektatisch, und wenn man den Versuch in diesem Stadium abbricht, so könnte man zu dem falschen Schlusse gelangen, dass wirklich die Luft durch die Bronchien entweicht. Setzt man aber die Beobachtung weiter fort, so sieht man, dass auch die Lunge mit dem unterbundenen Bronchus allmählich von der Oberfläche her atelektatisch wird, und wenn man von vornherein die Unterbindung des einen Bronchus vornimmt, ohne die Lunge aufzublähen, so dass der Luftgehalt beider Lungenhälften derselbe ist, so sieht man, dass die Erscheinungen auf beiden Seiten genau parallel vor sich gehen, dass mithin die Unterbindung des Bronchus vollkommen ohne Einfluss ist. H i e r n a c h b l e i b t n u r ü b r i g a n z u n e h m e n , d a s s d u r c h d i e A l v e o l e n w a n d h i n d u r c h e i n G a s a u s t a u s c h z w i s c h e n d e r

Luft in den Alveolen und der äusseren Atmosphäre stattfindet, so dass derselbe zu einer allmählichen Verminderung und endlichem Verschwinden des Inhalts der oberflächlichen Schichten der Lunge führt, während die tieferen Schichten wegen der zunehmenden Dicke der trennenden Scheidewand sehr viel langsamer ihren Luftgehalt abgeben.

Auch hierbei müssen wir voraussetzen, dass die Spannung der Luft in den Alveolen einer retrahirten Lunge grösser als die der Atmosphäre ist, weil nur unter dieser Annahme die allmähliche Verminderung der Luft verständlich wird; auch auf diesem Wege gelangen wir zu derselben Anschauung, die nach meinen vorherigen Auseinandersetzungen eine nothwendige Vorbedingung für das Verständniss des Processes der Atelektase ist. —

Sind denn nun aber, so wird man fragen, die eben entwickelten Versuchsergebnisse nicht derart, dass dadurch die Schlussfolgerungen aus meinen früheren Experimenten in Frage gestellt werden? Ist dieser Gasaustausch durch die Alveolenwand nicht ein Faktor, der auch für die Atelektase nach Bronchialverschluss in Frage kommt? Für die Atelektase durch Verstopfung des Bronchiallumens ohne Eröffnung der Pleurahöhle, für den Vorgang also, der für die Pathologie allein in Betracht kommt, sicher nicht. Die Pleurahöhle enthält, wie ein jeder weiss, bei diesem Processe keine Luft. Nicht so einfach ist die Sache bei den Unterbindungen des Bronchus nach eröffneter Thoraxhöhle. Doch glaube ich, dass auch hierbei diesem Faktor keine nennenswerthe Bedeutung zukommt. Dass er allein zur Erklärung der Erscheinung nicht ausreicht, ist ohne weitere Begründung klar, die Lunge wird eben bei diesem Versuch nicht nur oberflächlich, sondern vollkommen luftleer. Geht man aber auf die Details der Experimente auch nur etwas ein, so ergibt sich sofort, wie wenig es erlaubt ist, auf diesen Vorgang irgend welches Gewicht für die Deutung auch dieser Form der Atelektase zu legen. Die aufgeblähte Leichenlunge ist nach 24 Stunden auch noch in den oberflächlichen Schichten vollkommen lufthaltig, am lebenden Thier ist aus der aufgeblähten Lunge nach wenigen Stunden die Luft vollkommen verschwunden. Die Absorption der Luft durch das Blut ist im Stande, den Inhalt der Alveolen so rasch fortzuschaffen, dass der sehr viel langsamer wirkende Gasaustausch durch die Wand gar nicht im Stande ist einen nennenswerthen Effect zu erzielen. Hierzu kommt, dass durch die Naht die Pleurahöhle vollkommen luftdicht geschlossen wird und

dass dadurch für den fraglichen Gasaustausch sehr viel ungünstigere Bedingungen vorliegen, als bei einer frei in der Luft oder in einem sehr grossen Luftraum hängenden Lunge. Fand sich doch auch in denjenigen Versuchen, bei denen es gelang, neben der Unterbindung der Bronchien auch den Blutkreislauf völlig zu sistiren, die Lunge zwar etwas weniger voluminös, aber doch auch in ihren oberflächlichen Schichten lufthaltig. Selbst für die Atelektase, welche bei offener Thoraxhöhle entsteht, kommt der Gasaustausch durch die Wand der Alveolen höchstens als unterstützendes Moment zur Geltung, so günstig auch die Verhältnisse für denselben liegen. Die kurze Zeit, welche für das Zustandekommen einer vollkommenen Atelektase unter diesen Umständen hinreicht, bietet dafür genügende Gewähr. —

Ich glaube demnach nachgewiesen zu haben, dass alle die Formen der Atelektase, die ich in den vorgehend geschilderten Versuchen einer Untersuchung unterzogen habe — die Atelektase durch Bronchialverschluss, wie die bei offener Pleurahöhle entstehende Atelektase durch eine Absorption der Lungenluft von dem in den Lungengefässen kreisenden Blute zu Stande kommen.

2) Dass die vollkommene Absorption der Luft nur deshalb möglich ist, weil die Elasticität des Lungengewebes nicht nur ein Zurückgehen der Lunge auf den Zustand erfordert, den sie nach Eröffnung der Pleurahöhle einnimmt, sondern weil dieselbe bestrebt ist, Luft aus der Lunge vollkommen zu verdrängen, den Fötalzustand derselben wieder herzustellen. —

Ich habe nur wenige Worte hinzuzufügen. Es liegt die Frage nahe, wie weit die uns mit der menschlichen Pathologie bekannten atelektatischen Zustände der Lunge in ähnlicher Weise zu Stande kommen, wie weit sie auf anderen Wegen ihre Entstehung finden. Dass die angeborene Atelektase in ganz anderer Weise zu Stande kommt, bedarf kaum der Erwähnung. Von den erworbenen fallen zweifellos in das Bereich der Absorptionsatelektase die umschriebenen Atelektasen, welche die Bronchitis der Kinder compliciren; das bronchitische Secret, welches die engen Luftwege der kindlichen Lunge leicht vollkommen abschliesst, ist als die unmittelbare Entstehungsursache anzusehen, Schwäche der Musculatur, in specie der Respirationsmuskeln — ein wichtiges ätiologisches Moment nach Gerhardt[1]) — ist allerdings ein nicht zu unterschätzender Factor der Entstehung, weil sie die Entleerung dieses Secrets erschwert.

1) Beiträge zur Lehre von der erworbenen Lungenatelektase. Virch. Arch. XI.

Sehr viel weniger sicher fundirt ist hingegen die Annahme, dass auch die grossen symmetrischen Lungenatelektasen, wie sie so häufig im Gefolge des Keuchhusten und Croup die hinteren unteren Lungenabschnitte einnehmen, in allen Fällen durch Absorption der Luft zu Stande kommen. Für den Croup will ich auch zugeben, dass ein Zustandekommen derselben durch die veränderte Mechanik der Respirationsbewegungen, die zu einer Compression der unteren Lungenabschnitte und hochgradiger Dehnung der oberen Veranlassung geben können, vollauf möglich ist.[1]) Unzweifelhaft sind aber auch diese Atelektasen in allen denjenigen Fällen durch Absorption der Luft entstanden, in welchen durch die Autopsie eine Verstopfung der zuführenden Bronchien durch Secrete oder durch fibrinöse Gerinnungen nachweisbar ist, und das ist die überwiegende Mehrzahl der Fälle. Ich würde es nicht für nöthig gefunden haben, die Möglichkeit einer anderen Entstehung zu ventiliren, wenn nicht von einem so zuverlässigen Autor, wie Bartels, behauptet worden wäre, dass die zuführenden Bronchien mitunter kein Secret enthalten. Auf diese Frage näher einzugehen, wird nur dem erlaubt sein, der über ein erhebliches anatomisches Material gebietet, meine eigenen Erfahrungen reichen hierzu nicht aus.

Hingegen möchte ich für die Absorptionsatelektase eine Form der Atelektase reclamiren, deren Entstehung bisher anders gedeutet worden ist. Ich meine die Veränderungen, die die Lunge bei pleuritischen Ergüssen erleidet in denjenigen Theilen, welche unterhalb des Flüssigkeitsspiegels gelegen sind. Diese Veränderungen sind ja anatomisch mit denen anderer atelektatischer Zustände vollkommen identisch, man hat aber bisher geglaubt, ihre Entstehung auf den comprimirenden Einfluss zurückführen zu müssen, welchen die Flüssigkeit auf das Lungenparenchym ausübt.

„In dem Maasse, als das pleuritische Exsudat anwächst, retrahirt sich die Lunge ihrem Elasticitätsbestreben folgend. Hat sie das Maximum der spontanen Retraction erreicht, und steigt das Exsudat weiter, so wird die Lunge comprimirt, bei sehr grossen Exsudaten bis zu dem Grade, dass sie einen vollen flachen Kuchen darstellt, der blutarm und luftleer sich lederartig zähe schneidet und eine bleigraue oder schwarze Durchschnittsfläche zeigt.“[2]) So fasst der jüngste Autor der Pleuritis das Zustandekommen der Compressionsatelektasen bei dieser Krankheit auf. Es reproducirt diese Auseinandersetzung

1) Bartels, Ueber häutige Bräune. Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. II. S. 400—404.

2) Leichtenstern in Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten. III.

die allgemein geltende Anschauung und sie ist auch völlig zutreffend für die sehr copiösen unter hohem Druck stehenden Flüssigkeitsergüsse, die Leichtenstern im letzten Satze speciell im Auge hat. Wie aber verhält sich die Sache bei den weniger umfänglichen Exsudaten, bei den wenig voluminösen serösen Transsudaten, bei denen der Druck unter dem die Flüssigkeit steht nicht nur nicht hochgradig, sondern beträchtlich niedriger als der Atmosphärendruck sein kann, und bei denen nichtsdestoweniger das in die Flüssigkeit eintauchende Stück der Lunge luftleer, lederartig zäh, aber nicht blutarm, sondern von dunkler Färbung gefunden wird. Hier kann von einer Compression kaum die Rede sein, und doch wird die Lunge atelektatisch, und sie wird es, wie ich meine, durch Absorption der Luft. Der Theil der Lunge, der unterhalb des Flüssigkeitsspiegels liegt, folgt der inspiratorischen Erweiterung des Thorax nicht mehr, die Luft, die er beherbergt, kann sich nicht mehr erneuern und fällt deshalb mit Nothwendigkeit der Absorption anheim. Damit würde auch die überwiegende Mehrzahl aller atelektatischen Zustände bei der Pleuritis in das Gebiet der Absorptionsatelektase hineingehören und die Compression der Lunge würde nur für einen äusserst geringen Procentsatz aller Atelektasen in Frage kommen. —

Die Versuche, welche der vorstehenden Abhandlung zu Grunde liegen, sind im physiologischen Institute der Universität Jena angestellt. Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Collegen, Herrn Professor Preyer für die grosse Liebenswürdigkeit, mit der er mir die Hilfsmittel desselben in liberalster Weise zur Verfügung stellte, an dieser Stelle meinen Dank auszusprechen.

V.

Antagonistische und antidotarische Studien.

Von

Professor Th. Husemann

in Göttingen.

Dritte Serie.

Meine in Gemeinschaft mit Dr. Kröger vorgenommenen und jetzt auch in der Dissertation des Letzteren [1]) veröffentlichten Versuche über den Antagonismus von Strychnin und Chloral haben die grosse Brauchbarkeit des Chlorals bei der Behandlung des acuten Strychnismus dargethan. In der ersten Serie dieser antagonistischen und antidotarischen Studien wurde gezeigt, dass man bei Kaninchen durch zweckmässige Chloralbehandlung eine 5—6 fache minimal letale Dosis Strychnin unschädlich machen kann, obschon nur bei kleineren, die einfach letale Dosis Strychnin nicht erheblich überschreitenden Strychninmengen durch das fragliche Mittel der Eintritt von Krämpfen abgewendet werden kann, während bei Vergiftung mit grösseren Quantitäten als der sechsfach letalen Dosis die Lebenserhaltung nicht gelingt, weil man alsdann genöthigt ist, allmählich dem vergifteten Thiere so viel Chloralhydrat zu administriren, dass die minimal letale Dosis des letzteren überschritten wird und das Thier an den Folgen der deprimirenden Action des Antidots auf das Athemcentrum und in zweiter Linie auf die Herzthätigkeit zu Grunde geht. Obschon die Verhältnisse beim Menschen weit günstiger liegen als beim Kaninchen, insofern die Resistenz des ersteren gegen Strychninkrämpfe eine weit grössere ist als bei letzterem, welches oft im ersten Anfalle durch Erstickung zu Grunde geht, besteht doch ganz gewiss immer eine den Werth des Chlorals als Antidot bei Strychninvergiftung limitirende Grenze, über welche hinaus zu gehen nicht erlaubt ist. Es muss daher als eine Aufgabe der experimentellen Pharmakologie betrachtet werden, entweder nach einem Mittel zu suchen,

---

1) Ueber Strychnin und Chloral. Göttingen 1878.

welchem ähnliche physiologische Effecte wie dem Chloralhydrat zukommen und welches demnach die gleichen Chancen der Lebensrettung bei antagonistischer Behandlung des Strychnismus acutus darböte, ohne die lebensgefährliche Action des Chloralhydrats bei Verabreichung in höherer Dosis zu besitzen, oder doch eine Methode aufzufinden, in welcher unter Beibehaltung des Chlorals als Antidot durch Combination desselben mit anderen narkotischen oder sedativen Mitteln die Dosis desselben verringert und damit auch die Gefahren beseitigt oder doch vermindert werden können. Diese Erwägungen haben zu einer grösseren Anzahl antidotarischer Versuche, welche von Dr. Bernard Hessling im Frühjahr 1877 auf meine Veranlassung unternommen und in seiner Inauguraldissertation [1]) veröffentlicht wurden, geführt. Eine Mittheilung über diese Versuchsreihe scheint mir um so mehr gerechtfertigt zu sein, als dieselbe eine Kritik verschiedener neuerer Vorschläge in Bezug auf die Behandlung des Strychnismus acutus auf experimenteller Basis gibt und dadurch eine Warnung für die Praktiker enthält, allen neu empfohlenen Methoden, selbst wenn dieselben a priori rationell erscheinen, nicht eher zu vertrauen, als bis dieselben durch grössere Versuchsreihen Bestätigung erfahren haben.

Ein Theil der Hessling'schen Untersuchungen kann hier übergangen werden, weil derselbe bereits in der Deutschen medicinischen Wochenschrift ausführlich mitgetheilt wurde. Es sind dies Studien über den Werth der Combination von Bromkalium und Chloralhydrat in der Therapie des Strychnismus. Diese Combination wurde von einem amerikanischen Arzte, Bivine, als besonders erfolgreich gerühmt und zwar nach Erfahrungen in einem Falle acuter Selbstvergiftung mit einer anscheinend grossen Quantität Strychnin.[2]) Obschon dieses Verfahren sich auf einen mit Genesung endigenden Intoxicationsfall beim Menschen stützt und obschon dasselbe a priori als ein rationelles betrachtet werden kann, weil die starke Herabsetzung der Reflexaction durch Bromkalium eine sehr wünschenswerthe Zugabe zu den Effecten des Chloralhydrats bilden, hat sich doch bei der experimentellen Prüfung das von Bivine vorgeschlagene Verfahren nicht allein nicht als Verbesserung, sondern geradezu als Verschlechterung der Chloralbehandlung erwiesen. Schon die Vorversuche zur Entscheidung der Frage, wie der Chloralschlaf durch nachträgliche Einspritzung wirksamer Mengen von

1) Ueber einige Antidote des Strychnins. Göttingen 1877. 40 S.
2) Philadelphia med. Times Aug. 14. 1875.

Bromkalium modificirt werde, gaben wenig Hoffnungen für ein günstiges Resultat, insofern weder die Tiefe noch die Dauer des Chloralschlafes, noch die Abnahme der Sensibilität in demselben durch das Kalium bromatum gesteigert wurde. Allerdings ergab sich dabei auch das interessante Resultat, dass bei Einführung fast letaler Dosen von Chloralhydrat noch relativ grosse Mengen Bromkalium subcutan applicirt werden konnten, ohne den Tod zu veranlassen, so dass eine einfache Summirung der schädlichen Wirkung beider Stoffe nicht stattfindet. Wenn aber die Methode von Bivine, wie sie es wirklich thut, das Leben mit mehrfach minimal letalen Dosen Strychnin vergifteter Kaninchen zu retten vermag, so ist daran dieser unschädliche Ueberfluss von Bromkalium offenbar unschuldig und man kann durch denselben eine Verringerung der zur Erzielung eines günstigen Resultats nothwendigen Chloralgabe nicht ermöglichen. Wenn man bei Intoxicationen mit 2—3fach minimal letalen Dosen Strychnin gleichzeitig Chloralhydrat und Bromkalium einführt und die Dosis des ersteren in Verhältniss zu derjenigen des letzteren reducirt, so werden die Resultate weit schlechter und es kann selbst bei combinirter Behandlung zu letalem Ausgange kommen, während die einfache Chloralbehandlung die 5—6fach minimal letale Dosis Strychnin mit Sicherheit überwindet. Bei Intoxicationen mit mehr als 5—6fach minimal letaler Strychninmenge, bei denen die lebensrettende Wirkung des Chlorals scheitert, weil dasselbe nur bis zu einer gewissen Grenze gegeben werden kann, ohne selbst den Tod herbeizuführen, und daher nur eine, allerdings sehr erhebliche Lebensverlängerung mit Chloral zu erreichen ist, wirkt die combinirte Behandlung zwar auch prolongirend, aber entschieden nur durch das Chloral. Ein günstiger Effect auf Dauer und Intensität der tetanischen Anfälle kommt dem Bromkalium bei der combinirten Behandlung weder bei diesen kolossalen noch bei minder grossen Strychninquantitäten zu, im Gegentheil, die Krämpfe sind im Verhältniss zahlreicher, anhaltender und lebensgefährlicher; die Erstickungsgefahr ist grösser und gar nicht selten muss man zur künstlichen Respiration mittelst methodischer Compression und Erweiterung des Thorax schreiten, um die Athmung wieder in Gang zu bringen. Dieser Uebelstand wird schon bei zweifach minimal letaler Strychnindosis beobachtet, bei welcher genügende Chloralmengen für sich angewendet, einen günstigen Verlauf ohne jeden Krampfanfall in einzelnen Fällen wenigstens herbeiführen. Die grössere Intensität der Krämpfe bei der combinirten Behandlung steht im Zusammenhange mit dem auffallend späten Vorkommen solcher Anfälle zu einer Zeit, wo bei einfacher-

Chloralbehandlung Convulsionen nicht mehr beobachtet werden, offenbar weil das Strychnin bis dahin vollständig eliminirt resp. destruirt war. Bromkalium verzögert nicht das Auftreten der Krämpfe überhaupt, welche vielmehr auch im Beginn des Schlafes wie bei ausschliesslicher Chloralanwendung sich einstellen können, wohl aber die Beendigung derselben und den Verlauf der Strychninvergiftung, ein Umstand, welcher übrigens auch in dem von Bivine mitgetheilten Intoxicationsfalle uns nicht entgehen kann, wenn wir denselben mit anderen Beobachtungen vergleichen. Dieser Späteintritt von Convulsionen lässt sich nur dadurch erklären, dass das Bromkalium der Elimination des Strychnins entgegenwirkt, was, da inflammatorische Processe in den Nieren nicht existiren, welche auf mechanische Weise ein Hinderniss zu setzen im Stande wären, wohl nur auf die Ueberführung der im Blute kreisenden Strychninverbindung in eine weniger leicht lösliche und diffundirbare unter dem Einflusse des Broms zurückgeführt werden kann. Natürlicherweise sind diese späten Krämpfe, da sich bei ihrem Erscheinen die Wirkung des Chlorals ganz oder fast vollkommen erschöpft hat, von bedeutenderer Lebensgefährlichkeit und muss das Verfahren von Bivine aus diesem Grunde geradezu als verwerflich bezeichnet werden.

I. Strychnin und Alkohol.

Alkohol ist als Medicament bei übeln Zufällen, welche durch Strychnin veranlasst wurden, schon vor vielen Jahren empfohlen worden. In der Zeit, wo die Strychnintherapie in ihrer Blüthe stand, empfahl man den Alkohol bei Zufällen, welche durch Steigerung medicinaler Strychnindosen hervorgerufen wurden. Bardsley [1]) verwendete Aether und Alkohol zur Bekämpfung von Schwindel, Erbrechen, Sinken des Pulses, Athembeschwerden, Angst, tetanischer Muskelsteifigkeit und anderen Nebenerscheinungen, welche er nach dem Gebrauche von 7 Grm. Strychnin in 24 Stunden bei Kranken auftreten sah. Ein ausführlich beschriebener Fall von Vergiftung durch eine zu hohe medicinale Dosis Strychnin, welchen Morin [2]) mittheilte, scheint die günstigen Effecte des Weingeistes in dieser Beziehung zu bethätigen. Morin gab einer in Folge von Hirnapoplexie Gelähmten Strychnin in der Weise, dass er mit $2^1/_2$ Ctgrm. pro die begann und am 4. Tage die Dosis verdoppelte, indem er 5 Ctgrm. in 5 Pillen in 2stündigen Intervallen nehmen liess. Schon

1) Hospital facts and observations, illustrative of the effects of the new remedies strychnia, brucia. London 1829.

2) Ann. de thérap. et toxicol. 1844.

nach der 4. Pille kam es zu Zittern und tetanischer Rigidität der Muskeln des ganzen Körpers, Blässe des Gesichts, kaltem Schweisse, Spasmus facialis, Unvermögen zu sprechen und anderen Symptomen leichter Strychninvergiftung. Die Einführung von 30 Grm. 36grädigem Alkohol mit der Magensonde beseitigte in kurzer Zeit gleichzeitig die Erscheinungen des Collaps und die Rigidität der Musculatur.

Einen ähnlichen, jedoch noch weniger concludenten Fall, welcher für die Wirksamkeit des Alkohols gegen Strychninvergiftung sprechen soll, hat Gallard[1]) in seiner bekannten Studie über den Strychnismus nach den Beobachtungen von Lamar-Piquot mitgetheilt. Ein Apotheker erkrankte plötzlich nach der Bereitung einer Paste, welche eine gewisse Quantität Strychnin enthielt, an allgemeinem Zittern, Rigidität der unteren Extremitäten und Zuckungen in ihren Muskeln, Blässe des Gesichts und andere Collapserscheinungen. Auf den Genuss von 30 Grm. Alkohol und 60 Grm. Eau de cannelle erfolgte rasche Besserung, welche durch das weitere Trinken einer Flasche guten Burgunders im Laufe des Tages vollendet wurde.

Es ist klar, dass solche Fälle, in denen zweifelsohne eine tödtliche Dosis Strychnin nicht genommen wurde, nicht zur Entscheidung der Frage führen können, ob Spirituosa wirklich beim Strychnismus acutus lebensrettend zu wirken vermögen. Es steht nicht zu bezweifeln, dass hier überall ein exspectatives Verfahren ebenfalls zum Ziele geführt haben würde und es ist nicht erwiesen, dass die Ingestion der Alcoholica rascher zur Wiederherstellung des normalen Zustandes geführt hat als einfaches Abwarten, obschon sich nicht leugnen lässt, dass die Einführung des Weingeistes vermöge der denselben zukommenden diuretischen Action, zumal in Verbindung mit grösseren Flüssigkeitsmengen die Elimination des absorbirten Strychnins beschleunigen und dadurch die Dauer der krankhaften Erscheinungen verkürzen kann. Noch viel weniger beweisend für den Werth des Alkohols ist der dafür citirte und überhaupt viel besprochene Vergiftungsfall von Duriau[2]), in welchem Weinklystiere auf den Verlauf der Affection einen günstigen Einfluss hatten. Hier war zwar die eingeführte Strychninmenge (0,1) eine solche, welche den Tod herbeizuführen im Stande ist, aber als die Weinklystiere zur Anwendung kamen, handelte es sich nicht mehr um die Beseitigung von Strychninkrämpfen, sondern um die Bekämpfung tiefer Adynamie, welche

1) Ann. d'Hyg. publ. II. 128. 1870.
2) Ann. d'Hyg. publ. XVII. 428. 1861.

vermuthlich weniger die Folge der Intoxication als der Venäsection war, welche Duriau gegen die Strychninkrämpfe in Anwendung gebracht hatte.

Einen amerikanischen Fall, welcher geradezu einen mutuellen Antagonismus von Strychnin und Alkohol darthun soll [1]), und demzufolge es in San Francisco einen Strychninesser gebe, welcher durch kolossale Dosen Strychnin, die auf 0,65 — 1,3 fixirt werden, die Wirkung grosser Quantitäten von Whisky und vice versa die Folgen des tetanisirenden Alkaloids zu Nichte mache, brauchen wir wohl nicht im Ernste zu discutiren. Nach einer anderen Version soll der betreffende Strychninconsument das Gift mit solcher Nonchalance in den Mund werfen, als ob es sich um das Kauen von Kochsalz handle und dieses Spiel innerhalb einer halben Stunde mehrere Male je nach der Quantität der genossenen Spirituosa wiederholen. Credat Judaeus Apella.

Man hat in der Literatur des Strychnismus beim Menschen somit keinen Beweis für einen reellen Nutzen der Spirituosa bei Strychninvergiftung; dagegen findet sich ein Fall von Strychninintoxication, in welchem bei einem Trinker die Einführung einer letalen Strychninmenge in einer alkoholischen Flüssigkeit den nämlichen Verlauf der Intoxication zur Folge hatte, wie man ihn ohne die spirituöse Zugabe erwartet haben würde. Es ist dies der Fall des Dr. Theinard [2]), in welchem ein dem Trunke ergebener Apothekergehülfe die allerdings zur Tödtung einer ganzen Familie ausreichende Menge von 2 Grm. Strychnin in Alkohol gelöst verschluckte und dadurch nach mehreren tetanischen Anfällen in ½ Stunde zu Grunde ging. Wie gross die neben dem Strychnin eingeführte Alkoholmenge war, ist freilich nicht mit Gewissheit zu bestimmen, müsste aber, wenn es sich um eine wirkliche Lösung und nicht um eine blosse Mischung gehandelt hätte, eine ziemlich erhebliche gewesen sein.

In neuester Zeit hat Amagat [3]) in seinen Versuchen über den Antagonismus verschiedener toxischer Substanzen die Aufmerksamkeit auf den Alkohol als Antidot bei Strychninvergiftung aufs Neue gelenkt und denselben in Parallele mit dem Chloral in dieser Beziehung setzend, sogar unter gewissen Bedingungen bestimmte Vorzüge des ersteren hervorgehoben. Amagat stellt zwar nicht in Abrede, dass zur Bekämpfung grosser Strychninmengen das Chloralhydrat mehr zu leisten vermöge als der Alkohol, aber für kleinere Mengen Strychnin

1) Lanc. 19. p. 669. 1875.
2) Casper's Wochenschr. 148. 1846.
3) Journ. de thérap. 1876. 14. p. 543

bezeichnet er die Behandlung mit Alkohol als weit minder gefährlich als die Chloralbehandlung, weil die zur Neutralisation kleiner, aber letaler Mengen Strychnin erforderliche Quantität Alkohol an sich keine Lebensgefahr bedinge, während solches bei der zu verabreichenden Chloraldose der Fall sei. Obschon man nun nach den Erfahrungen meiner in Gemeinschaft mit Kröger angestellten Versuche nicht bezweifeln kann, dass die bei Strychninvergiftungen dieser Art zur Lebensrettung erforderliche Chloralmenge für sich selbst durchaus keine Lebensgefahr zu bedingen braucht, erschien eine Nachprüfung der Angabe von Amagat doch geboten, da ja im Allgemeinen Alkohol in grösseren Dosen tolerirt wird und andererseits auch verschiedene Wirkungsweisen beider Stoffe parallel gehen. Wir müssen allerdings einräumen, dass wir mit einem gewissen Misstrauen gegen den Erfolg an die Ausführung der Versuche gingen, weil wir eine günstige antidotarische Wirkung des Aethylalkohols bei Strychninvergiftung nur dann als möglich betrachteten, wenn das Mittel in solchen Mengen eingeführt wurde, welche wirkliche Narkose oder doch Hypnose erzeugen, weil nur dann die nämlichen Bedingungen wie im intensiven Chloralschlafe existiren, unter denen die Strychninvergiftung glücklich zu verlaufen vermag, nämlich dass verschiedene Bahnen, auf welchen Reize den motorischen Centren und dem Rückenmarke zugeleitet werden, derart unwegsam gemacht sind, dass jene Reize lebensgefährlichen Reflextetanus nicht hervorzurufen vermögen. Dass im Coma alcoholicum eine intensivere Anästhesie, so bedeutend, dass selbst Amputation und grössere Operationen wie in der Chloroformnarkose schmerzlos ausgeführt werden können und eine stärkere Muskelerschlaffung als im tiefen Chloralschlafe sich findet, somit zwei Momente in ausgeprägterer Weise vorhanden sind, welche für die Verhütung des Eintritts tetanischer Krämpfe einerseits und die geringere Intensität der etwa eintretenden Paroxysmen andererseits von bedeutendem Einflusse sind, ist nicht zu bestreiten, aber ob ein solches Coma mindere Lebensgefahren bereitet als ein tiefer Chloralschlaf, ist eine nicht ohne Weiteres zu bejahende Frage, selbst wenn wir annehmen, dass das plötzliche Hinstürzen nach dem Genusse kolossaler Mengen starker Spirituosen als eine Reflexerscheinung in Folge intensiver Reizung der Magennerven anzusehen ist und durch mehr successive Darreichung sich vermeiden lässt, wobei man freilich wiederum berücksichtigen muss, dass beim Strychnismus Gefahr im Verzuge besteht. Der Alkohol hat dann offenbar noch die Inconvenienz, dass der Sedation bei langsamerer Zuleitung mehr oder weniger intensive Excitation vorangeht. Gewiss wird man einen

eigentlichen Rausch im Verlaufe einer Strychninvergiftung nicht als eine angenehme oder ungefährliche Cómplication betrachten, denn selbst wenn auch im Alkoholrausche eine gewisse Herabsetzung der Sensibilität besteht, würden bei der Integrität der höheren Sinnesnerven immer noch plötzliche Eindrücke zur Erzeugung von Reflexkrämpfen führen können, welche, da von einer besonderen Erschlaffung der Muskeln in dieser Periode nicht die Rede sein kann, in ihrer Intensität den gewöhnlichen Strychninkrämpfen nicht erheblich nachstehen würden. Alle diese Momente sprechen a priori gegen das von Amagat proponirte Verfahren, gegen welches übrigens aus praktischen Gründen noch einige weitere Bedenken erhoben werden können. Dahin gehört in erster Linie die ausserordentlich grosse Verchiedenheit der Empfänglichkeit einzelner Individualitäten gegen die Wirkung der Spirituosen und die daraus hervorgehende Schwierigkeit, die zur Erzeugung einer gewissen Wirkungsgrösse nothwendige Menge Weingeist zu bestimmen. Diese Differenz der Susceptibilität hat sich auch bei den Versuchen von Hessling an Kaninchen in unzweideutiger Weise ergeben.

Amagat betrachtet in seiner oben erwähnten Mittheilung eine Dosis von 10—12 Grm. rectificirten Alkohol für Kaninchen von 1600—1900 Grm. Körpergewicht als eine nicht tödtliche, während höhere Gaben für gewöhnlich zum deleteren Ausgange führten. Es würde sich daher die tödtliche Dosis von rectificirtem Alkohol von 90 pCt. per Kilo auf etwa 7—9 Grm. belaufen, welche Menge ungefähr 6—8 Grm. wasserfreien Alkohols entsprechen würde. Es stimmt dies mit dem Resultate der Untersuchungen von Dujardin-Beaumetz und Audigé[1]), welche 7,5 Grm. als minimal letale Dosis angeben. Dass man bei Stoffen, welche erst zu mehreren Gramm toxisch wirken, die minimal letale Dosis per Kilo nicht nach dem Plus oder Minus eines einzigen Decigramms normiren kann, braucht wohl nicht betont zu werden, da man weiss, dass solche Verhältnisszahlen schon durch die verschiedenen Gewichtsmengen der Contenta des Tractus modificirt werden. Die Applicationweise ist hier ganz bestimmt ebenfalls von der grössten Bedeutung und es tritt hier ohne Zweifel wieder bei der Bestimmung der Dosis letalis minima wie beim Chloral eine Differenz bestimmter Dilutionen zu Tage, wenn man den Alkohol subcutan injicirt. Sehr concentrirte Weingeistverdünnungen coaguliren an der Applicationsstelle das dort vorhandene Eiweiss und werden deshalb nur in beschränktem Maasse

1) Compt. rend. LXXXIII. 1. 1876.

resorbirt, während bei stärkeren Verdünnungen die gesammte Menge des Weingeistes zur Resorption und demgemäss auch zur Action gelangt. Wenn Dujardin-Beaumetz und Audigé bei Einführung des Aethylalkohols mit Glycerin unter die Haut den ersteren in geringeren Mengen Tod bewirken sahen, so mag dies theilweise in der Giftigkeit des Glycerins für sich seinen Grund haben, theilweise aber ist entschieden die stärkere Dilution dabei betheiligt. In dem Versuche von Hessling, bei denen, um die Eiweisscoagulation in loco zu verhüten, absoluter Alkohol mit gleichen Theilen Wasser verdünnt, in Anwendung kam, haben wir nach Dosen, welche Amagat als ungefährlich bezeichnet, sogar den Tod eintreten sehen. So starb z. B. ein 900 Grm. schweres Kaninchen, welches nach der Einspritzung von 4 Grm. absolutem Alkohol in der angegebenen Verdünnung innerhalb der nächsten halben Stunde keine andere Veränderung als ein Sinken der Athemfrequenz von 120 auf 80 in der Minute zeigte, dann als noch weitere 2 Grm. Alkohol verabreicht wurden, einen Zustand hochgradiger Unruhe, wobei es sich mit grosser Anstrengung durch das Zimmer bewegte und wobei die Respiration wieder auf 110—120 stieg; der weitere Versuch, das Thier durch eine subcutane Injection von $^1/_2$ Grm. Alkohol zu beruhigen, glückte nicht, vielmehr blieb die Unruhe noch mehrere Stunden bestehen, und als das Thier ruhig wurde, stellte sich auch Zittern und starkes Sinken der Athemfrequenz ein und $4^1/_2$ Stunden nach der ersten Einführung des Alkohols erfolgte der Tod ohne Voraufgehen terminaler Convulsionen. Bei der Section dieses Thieres war besonders auffallend die grosse Ueberfüllung der Hirnhautgefässe mit Blut, während die Abdominalorgane, Leber und Nieren ziemlich blass waren; die Lungen erschienen collabirt und zeigten beiderseits in den unteren Lappen einige Blutextravasate. Die rechte Herzhälfte war stark mit dunklem Blute gefüllt, die linke leer. Solche letale Fälle nach 7 Grm. oder nach weniger absolutem Alkohol, haben wir mehrere beobachtet, wobei dann nicht immer die Aufregung eine so hochgradige war und der ganze Verlauf von vornherein ein ruhigeres Gepräge trug, und im Allgemeinen glauben wir annehmen zu dürfen, dass die meisten Kaninchen nach subcutaner Einführung einer relativen Dosis von 6—7 Grm. per Kilo dem Tode verfallen. Aber es kommen andererseits auch wiederum Fälle vor, wo die gewöhnliche minimal letale Dosis Alkohol kaum einen Eindruck auf das Versuchsthier macht. So sahen wir bei einem 1000 Grm. schweren Kaninchen 5 Grm. Alkohol in der ersten halben Stunde gar keine Veränderungen bedingen und als dann noch weitere 2 Grm. gegeben

wurden, verharrte selbst die Respiration auf ihrem Standpunkte. Das Thier lief etwas unruhig, aber mit voller Sicherheit durch das Zimmer und gab überhaupt kein Zeichen einer Alkoholnarkose zu erkennen. Bei anderen Versuchsthieren erschien dagegen die Narkose schon nach geringerer Dosis. So erhielt z. B. ein 1250 Grm. schweres Kaninchen mit 144 Resp. 5 Grm. absoluten Alkohol mit dem Erfolge injicirt, dass schon in 5 Minuten die Athemfrequenz bis auf 100 herabging und 10 Minuten später auch Unruhe und Taumeln des Thieres eintrat; als das Versuchsthier in diesem Zustande nach 3/4 Stunden, um complete Narkose zu bewirken, noch 2 Grm. Alkohol erhielt, trat zunächst ein Zustand ein, wo unter Steigerung der Respirationszahl auf 120 das Kaninchen sich noch fortwährend mit grosser Mühe vom Platze zu bewegen suchte, wobei es öfters auf die Seite fiel und dann heftig zu schreien begann, bis sich 3/4 Stunden später die Bewegungsversuche auf Agitiren mit den Beinen beschränken mussten und erst 3—4 Stunden nach der ersten Einführung des Alkohols ein Nachlass des Rausches begann. Dieses buntscheckige Bild der Wirkung gleicher Alkoholdosen, welche ja beim Menschen hinreichend bekannt ist, zeigt die Schwierigkeiten, welche sich den Versuchen über die antidotarische Verwendbarkeit des Alkohols beim Strychnismus entgegenstellen; es konnte mancher Versuch nicht ausgeführt werden, weil durch verhältnissmässig grosse Dosen Alkohol entweder gar keine erkennbare Wirkung herbeigeführt wurde oder weil dadurch Bedingungen geschafft wurden, welche jedenfalls dem Auftreten der Reflexkrämpfe geradezu Vorschub geleistet hätten, nämlich hochgradige Excitation mit Bewegungsversuchen, welche den Anstoss zu zahllosen tetanischen Anfällen geben konnten. Es liegt hierin offenbar auch eine Warnung, das Verfahren auch auf den Menschen zu übertragen, bei welchen wir gar nicht wissen können, ob die dargereichte Alkoholmenge zur Beruhigung oder zur Aufregung führt, und bei welcher letzteren wir keineswegs durch weitere Verabreichung der Spirituosen in kurzer Frist den Eintritt einer Periode der Ruhe ohne Lebensgefahr erzwingen können. So harmlos, wie Amagat meint, ist der Spiritus entschieden nicht und bei der grossen Differenz der Empfänglichkeit besteht gewiss ein Nachtheil der Alkoholmethode darin, dass eben die Bestimmung der nothwendigen Dosis weit weniger exact gemacht werden kann als beim Chloral, das ja allerdings in grossen, aber keineswegs in lebensgefährlichen Mengen gereicht werden muss und dass ausserdem bekanntlich nur höchst ausnahmsweise Excitationsphänomene dadurch hervorgerufen werden.

Uebrigens hat Amagat Recht mit seiner Angabe, dass Kaninchen, wenn ihnen vorher eine ziemlich grosse Gabe Alkohol subcutan applicirt wird, nicht allzu grosse letale Strychnindosen überstehen. Wir haben uns sogar überzeugt, dass zur Erreichung dieses Zweckes es nicht nöthig ist, einen sehr tiefen Schlaf herbeizuführen, sondern dass es genügt ein mehr ruhiges Verhalten des Versuchsthieres zu bewirken. Es kann in solchen Fällen mitunter sogar jeder convulsivische Anfall ausbleiben, aber dieses ist nicht Regel, sondern nur Ausnahme und in dieser Beziehung besitzt der Alkohol keine bestimmten Vorzüge vor dem Chloralhydrat. Je ausgeprägter übrigens der Schlaf ist, um so besser scheinen die Symptome zu sein. Zur Begründung dieser Sätze dienen folgende Versuche:

Versuch 1. Einem Kaninchen von 1200 Grm. Körpergewicht mit 160 Respirationen in der Minute wurde um 2 h. 35 m. 4,0 mit Wasser verdünnter Alkohol (50 pCt.) subcutan applicirt. Nachdem sich starke Injection der Ohrlöffel und Sinken der Athemfrequenz auf 48 eingestellt hatte, erhielt das Versuchsthier um 3 h. 55 m. 0,7 Mgrm. Strychnin, mit Hülfe von Salzsäure in Wasser gelöst [1]) und noch 1,0 Alkohol subcutan. Um 3 h. 2 m. stellten sich einige Convulsionen und unmittelbar darnach ein tetanischer Anfall von 30 Secunden Dauer ein, wobei die Respiration vorübergehend auf 100 stieg, um jedoch bald wieder auf 60 herabzugehen. Zwei weitere Anfälle von je 10 Secunden Dauer folgten um 3 h. 45 m. und um 4 h. Das Thier, welches nach dem ersten Tetanus auf der Seite liegen verblieb, machte gegen 4 h. 30 m. einen schwachen Versuch sich aufzurichten, doch gelang dies erst nach einigen weiteren vergeblichen Wiederholungen um 5 h. 30 m. Es blieb noch eine Zeit lang recht apathisch und bewegte um 6 h. auf heftige Reizungen sich mühsam und die Hinterbeine nachschleppend von der Stelle. Selbst um 7 h. war die normale Munterkeit noch nicht wieder hergestellt.

Versuch 2. Ein 1200 Grm. schweres Kaninchen mit 200 Respirationen erhielt um 2 h. 30 m. 5,5 Alkohol in Verdünnung mit Wasser (50 pCt.), wonach die Athemzüge bis 2 h. 50 m. allmählich auf 88 herabgingen, um schon gegen 3 h. wieder auf 120 zu steigen. Als die Athemfrequenz um 3 h. 15 m. wieder 100 betrug, erhielt das Versuchsthier 0,7 Grm. Strychnin mittelst Beihülfe von Salzsäure in Wasser gelöst und noch 1 Grm. Alkohol subcutan. Auch jetzt stieg die Athemzahl wieder auf 120 und kam es zu keinem festen Schlafe. 3 h. 28 m. erfolgte ein 20 Secunden währender tetanischer Anfall, nach dessen Beendigung das Kaninchen den Kopf wieder aufrichtete und in halb aufrechter Position verharrte. Die Respiration hielt sich jetzt längere Zeit auf der Höhe von 80 — 88. Um 4 h. hatte das Thier bereits wieder eine vollständig

---

1) Für die Bestimmung der letalen Menge des angewendeten Strychnins wurden mehrere präliminare Versuche gemacht, welche die früheren Angaben bestätigen, wonach die minimal letale Dosis für das reine Alkaloid sich auf 0,6 Mgrm. stellt. Die gereichte Gabe übersteigt somit die minimal letale kaum.

aufrechte Haltung erlangt und um 4 h. 30 m. begann es schon wieder spontan das Zimmer zu durchwandern.

Versuch 3. Ein 1000 Grm. schweres Kaninchen mit 168 Respirationen bekam um 2 h. 30 m. 5,0 Alkohol in wässriger Verdünnung (50 pCt.) und um 3 h., als es schon ruhig geworden war und die Athemzahl nur noch 64 betrug, 0,8 Mgrm. (annähernd $1\frac{1}{2}$fache minimal letale Dosis) Strychnin in angesäuerter wässriger Solution und noch 1,0 Alkohol, in der angegebenen Weise verdünnt injicirt. Gleich nach der letzten Injection sank das Thier auf die Seite und schlief ein, während die Athemzahl fortwährend gleich blieb. 4 h. 45 m. machte es Bewegungen sich aufzurichten, von wo ab die Respiration sich langsam wieder hob. 5 h. 15 m. hatte das Kaninchen schon eine ziemlich aufrechte und sichere Haltung angenommen und begann um 5 h. 30 m. bei 80 Respirationen im Zimmer umherzulaufen.

Wenn wir in Versuch 3 eine anderthalbfach tödtliche Strychninmenge durch Alkohol überwunden sehen, ohne dass Krämpfe eintreten, so ist dies offenbar das Höchste, was wir durch diese Behandlungsweise erreichen können, aber auch augenscheinlich nur in Glücksfällen erreichen, wenn es nicht zur Excitation, sondern von vornherein zu ausreichender Hypnose kommt. Versuch 1 und 2 zeigen, dass die Krämpfe auch nach niedrigeren Strychninmengen nicht sicher durch Alkohol aufgehoben werden, selbst wenn der betreffende Fall sich für diese Behandlungsweise zu eignen scheint. Worin liegt also das Uebergewicht der Alkoholbehandlung über die Chloraltherapie? Vielleicht in der etwas rascheren Rückkehr des Bewusstseins? Selbst zugegeben, dass dem so wäre, würde es ziemlich gleichgiltig bleiben, ob ein mit Strychnin vergiftetes Individuum 1 oder 2 Stunden mehr dem Schlafe widmet. Ob nach den zum glücklichen Ausgange nothwendigen Alkoholdosen das frühe Erwachen ein sehr behagliches ist, muss a priori bezweifelt werden und das Verhalten des Versuchsthieres im Experiment 1 bietet wahrlich dafür keine Stütze.

Immerhin würde, wenn die von Amagat gegebene Indication richtig ist, sich die Verwendbarkeit des Alkohols als Antidot bei Strychninvergiftungen kaum für andere als medicinale Vergiftungen festhalten lassen, in denen man genau die verabreichte Strychnindose kennt und sicher weiss, dass dieselbe die minimal letale Dosis nur unerheblich übersteigt. Wir würden also durch Amagat's Versuche im Wesentlichen nur das bereits vor Decennien bekannte Verfahren von Bardsley zur Beseitigung der Gefahren cumulativer Wirkung kleiner medicinaler Strychnindosen patronisirt sehen. Dass aber in solchen Fällen eine ganz gewöhnliche hypnotische Gabe

Chloralhydrat denselben therapeutischen Effect haben wird, darf wohl kaum in Zweifel gezogen werden.

Vor der Anwendung der Spirituosa zur Bekämpfung irgendwie erheblich die minimal tödtliche Quantität überschreitender Strychninmengen muss geradezu gewarnt werden. Schon Amagat stellt, wie oben bemerkt, in dieser Beziehung den Weingeist unter das Chloralhydrat. In den Versuchen von Hessling hat sich aber geradezu die Unbrauchbarkeit des Aethylalkohols bei solchen Intoxicationen mit grösseren Strychninmengen, deren tödtlicher Effect sicher durch Chloralhydrat abgewendet wird, erwiesen; während Chloral sicher bei fünf- bis sechsfach minimal letaler Dosis lebensrettend wirkt, richtet Alkohol selbst bei nur zwei- oder dreifacher Dosis letalis minima absolut nichts aus wie die folgenden beiden Versuche erweisen.

Versuch 4. Ein Kaninchen von 1000 Grm. Körpergewicht mit 180 Respirationen erhielt um 2 h. 40 m. 10 Grm. 50proc. Alkohol subcutan applicirt, wonach rasch starke Injection der Ohrlöffel und Sinken der Respiration auf 72 eintrat. Um 3 h. 20 m. erhielt das Thier, welches sich ausserordentlich ruhig verhielt, 1,2 Mgrm. Strychnin in angesäuerter wässriger Lösung und nochmals 2,0 50 pCt. Alkohol unter die Haut gespritzt. Um 3 h. 30 m. bekam es einige Zuckungen und gleich darauf einen 20 Secunden währenden tetanischen Anfall, dem innerhalb 10 Minuten noch drei Paroxysmen von gleicher Dauer folgten. Nach dem vierten Anfalle kam es nur zu einigen verlangsamten Inspirationen, und da es nicht gelang, die Athmung wieder in normalen Gang zu bringen, trat um 3 h. 45 m. der Tod ein.

Versuch 5. Zu gleicher Zeit bekam ein 1350 Grm. schweres Kaninchen mit 180 Respirationen um 2 h. 25 m. 14,0 50proc. Alkohol subcutan, wonach es sehr ruhig wurde. Um 3 h., wo es nur noch 48 Respirationen hatte, wurden ihm 2,2 Mgrm. Strychnin [2]) in angesäuerter wässriger Lösung und noch 2 Grm. 50 pCt. Alkohol subcutan applicirt. Schon um 3 h. 12 m. trat ein heftiger tetanischer Anfall von 80 Secunden Dauer ein, nach welchem die Respiration wieder vorübergehend auf 120 stieg. Es ereigneten sich von jetzt an noch mehrere tetanische Anfälle von mindestens 20 und höchstens 45 Secunden Dauer. Nach dem 10. Krampfparoxysmus um 4 h. 45 m. trat ein längeres krampffreies Intervall ein, während welcher Zeit die Athemzahl gleichmässig 64 betrug, bis um 5 h. 30 m. ein neuer Anfall von 45 Secunden Dauer die Pause unterbrach. Nach diesem Anfalle verlangsamte sich die Respiration in erheblicher Weise, so dass dieselbe um 5 h. 80 m. nur noch 40 betrug. Nichtsdestoweniger kam es noch zu zwei Anfällen und dem letzten dieser beiden folgte Sinken der Respiration und Tod um 6 Uhr.

---

1) Zweifach letale Dosis.

2) Dreifach tödtliche Dosis.

Es wäre nach dem Ausfalle dieser Versuche natürlich thöricht gewesen, auf Erfolge bei fünf- bis sechsfacher minimal letaler Strychnindosis zu hoffen. Es ist meine feste Ueberzeugung, dass bei mehr als anderthalbfacher tödtlicher Dosis Strychnin das Leben des Versuchsthieres durch Alkohol kaum zu retten ist. Die Krämpfe haben in den beiden Versuchen, welche wir mittheilten, den Charakter grosser Intensität und durchgängig langer Dauer, wie er bei der Chloralbehandlung nur ausnahmsweise vorkommt, und der Tod muss wahrscheinlich in beiden Fällen, sicher aber in Versuch 6, wo das auffällige Heruntergehen der Respirationsfrequenz nach einem starken tetanischen Anfalle die Prognose als höchst bedenklich erscheinen liess, als die Folge von Erschöpfung betrachtet werden. Möglich wäre es gewesen, dass wenn der Alkohol eine gleiche hypnotische Wirkung wie in Versuch 3 gehabt hätte, der Verlauf in einem oder dem anderen der beiden Fälle ein günstiger gewesen wäre; denn eine abschwächende Wirkung auf den Effect des Strychnins und ein entschieden lebensverlängernder Einfluss lässt sich dem Alkohol auch bei zwei- oder dreifach tödtlichen Strychninmengen nicht abstreiten. Sicher aber liegt der tödtliche Ausgang der Versuche nicht in der Anordnung des Experiments begründet, vielmehr ist absichtlich dasjenige geschehen, was in der Hand des Experimentators liegt, um ein günstiges Resultat zu erhalten. Man wird leicht bei genauerer Betrachtung der Versuche erkennen, dass die antidotarisch verwendete Alkoholmenge nicht mehr wohl vergrössert werden konnte, ohne das Thier in Lebensgefahr durch acuten Alkoholismus zu versetzen. In beiden Fällen aber wurde das Strychnin absichtlich erst dann applicirt, nachdem der Alkohol eine entschiedene Beruhigung und eine bedeutende Herabsetzung der Respirationszahl bedingt hatte. Die Application des Giftes geschah stets nach Ablauf einer halben Stunde, somit zu einer Zeit, wo nach unseren Erfahrungen exquisite Alkoholnarkose, wenn sie überhaupt zu Stande kommt, bereits eingetreten sein muss. Das Entstehen einer solchen ist aber die Folge individueller Verhältnisse, und der Experimentator kann sie nicht nach Belieben hervorrufen.

Man hat, wie oben bemerkt, auch von einem mutuellen Antagonismus des Strychnins und Alkohols geredet. So weit es sich dabei um die beiderseitige Neutralisation letaler Mengen Alkohols und Strychnins oder um Antidotismus, wie sich Prévost neuerdings ausgedrückt hat, handelt, liefern unsere Versuche ein beweiskräftiges Resultat für dessen Nichtexistenz. Nichtsdestoweniger wäre es ja möglich, dass einzelne Erscheinungen des Alkoholismus mittelst

Strychnin sich beseitigen liessen. Abgesehen davon, dass das Strychnin vielleicht brauchbar erscheint bei den katarrhalischen Zuständen, welche übermässige Ingestion von Spirituosen veranlasst, wüssten wir jedoch keine der gewöhnlichen Erscheinung des acuten Alkoholismus, bei welcher aprioristisch dem Strychnin eine besondere Bedeutung beigelegt werden könnte. Wenn man in Amerika, wie behauptet wird, Strychnin in medicinalen Gaben gibt, um die Haupterscheinung des Rausches zu beseitigen, so handelt es sich hier gewiss nicht um einen directen Antagonismus, da das Strychnin keine directe Einwirkung auf das Grosshirn besitzt. Wenn es gestattet ist, das Resultat der Versuche an Kaninchen auf die Verhältnisse in Amerika zu übertragen, so kann kein Zweifel darüber obwalten, dass die rauschwidrige Wirkung des Strychnins eine Fiction ist. Dies geht klar aus dem folgenden Versuche hervor:

Versuch 6. Ein 1000 Grm. schweres Kaninchen mit 120 Respirationen bekam um 2 h. 30 m. 8,0 50 pCt. Alkohol, wonach die Respiration bis 80 abnahm. Nichtsdestoweniger machte sich bei dem Versuchsthiere grosse Unruhe bemerkbar, so dass dasselbe fortwährend im Zimmer umherlief. Nachdem es um 2 h. 50 m. und fernerhin um 3 h. noch weitere 2 Grm. 50 proc. Alkohol erhalten, nahm die Bewegungsfähigkeit des Thieres zwar etwas ab, aber die Unruhe und die mühsamen Anstrengungen zur Fortbewegung persistirten. Nun erhielt das Thier 0,6 Mgrm. Strychnin in angesäuerter wässriger Lösung um 3 h. 40 m. Der vorher angedeutete Aufregungszustand blieb ganz derselbe, wobei das Thier wiederholt zu schreien anfing und auf das Lebhafteste herumagirte. Die Respiration hielt sich längere Zeit auf der Höhe von 112—120. Gegen 6 Uhr Besserung und von da ab allmählich Erholung, ohne dass es zum Ausbruche tetanischer Krämpfe überhaupt gekommen wäre.

Diese Beobachtung hat noch von anderem Gesichtspunkte aus ein besonderes Interesse! Sie lehrt uns nicht allein, dass die durch Spirituosen bei Kaninchen hervorgebrachten Excitationszustände von grossen Dosen Strychnin nicht beseitigt werden und mit ungeschwächter Kraft fortdauern, sondern auch dass in einem solchen Excitationszustande eine minimal letale Dosis Strychnin beigebracht werden kann, ohne dass Tetanus eintritt. Da es keinem Zweifel unterliegt, dass der Alkohol bei Strychnismus die vortrefflichsten Effecte gibt, wenn er ruhigen Schlaf herbeiführt oder doch stark sedirend wirkt, so ist dieses Ausbleiben der Krämpfe unter so überaus ungünstigen Verhältnissen in der That ein Beweis für die Heilkraft des Alkohols bei kleineren Dosen Strychnin. Um so stärker aber ist der Contrast der völligen Erfolglosigkeit des fraglichen Mittels gegen etwas grössere Strychningaben, und um so mehr halten

wir uns berechtigt, dem Alkohol eine Stelle als Antidot beim Strychnismus im Allgemeinen zu versagen.

Wir befinden uns in dieser Beziehung übrigens auch in Uebereinstimmung mit den neuesten französischen Experimentatoren über den fraglichen Antagonismus, deren Arbeiten erst nach der Beendigung der vorstehenden Versuche zu unserer Kenntniss gekommen sind. In einer Pariser These von Raphael Dubois[1]) finden sich Versuche an Fröschen, Meerschweinchen und Hunden, bei denen übrigens im Allgemeinen die Dosen des Strychnins zu massiv waren, um eine antidotarische Wirkung des Alkohols überhaupt aufkommen zu lassen. Nur so erklärt es sich, wenn Dubois dem Alkohol überhaupt die Fähigkeit abspricht, vermöge der durch ihn bedingten Störungen die Wirkungen des Strychnins zu verhüten oder zu neutralisiren, was ja nach Ausweis unserer Versuche sowohl als deren von Amagat bei einfach und selbst bei anderthalbfach letaler Strychnindosis möglich ist. In letzterem Falle bleibt es, wenn eine gewisse Sättigung des Organismus mit Alkohol stattgefunden hat, nicht allein bei einer Verlangsamung des Eintrittes und bei einer Abschwächung der Intensität der Strychninkrämpfe und einer damit im Zusammenhange stehenden Prolongation des Lebens, sondern es kommt geradezu zur Erhaltung des letzteren. Eben in Berücksichtigung dieses Umstandes befinden wir uns im vollständigen Einklange mit der letzten Conclusion des Verfassers, dass bei wenig beträchtlichen Strychninmengen und rechtzeitiger Verabreichung der Alcoholica letztere von einigem Nutzen sein können, dass der Alkohol aber nicht als ein wahres Gegengift des Strychnins anzusehen sei. Mindestens leistet das Chloral bedeutend mehr.

Eine zweite Arbeit ist von Carlo Stacchini im Laboratorium von Vulpian ausgeführt[2]). Dem Verfasser erscheint der Alkohol nicht als ein wahrer Antagonist des Strychnins, obschon auch er sich von der lebensverlängernden Wirkung selbst bei colossalen Dosen Strychnin überzeugte und ein leichteres Ueberstehen tetanischer Anfälle seitens alkoholisirter Thiere betont. Dass Strychnin weder auf die letale Dosis des Alkohols noch auf die Trunkenheit modificirend einwirkt, betont Stacchini besonders und wir würden gegen seine Conclusionen nichts einzuwenden haben, wenn er nicht aus übertriebener Courtoisie, um doch von Amagat's Behauptungen wenigstens eine zu retten, den Alkohol als das am wenigsten gefähr-

1) De l'influence des liquides alcooliques sur l'action des substances toxiques. Le Mans 1876.

2) Arch. de Physiol. norm. p. 479. 1877.

liche Antidot des Strychnins bei Infusion in Verdünnung darstellte, dem namentlich die Gefahren des infundirten Chlorals in keiner Weise zukämen. Dieser Satz hat für die Behandlung der Strychninvergiftung keine Bedeutung, da ich bereits in der ersten Serie dieser Studien gezeigt habe, dass die Einspritzung von Chloral in die Venen unnöthig sei, da man das gehoffte Ziel durch andere ungefährliche Applicationsweisen mit Chloralhydrat erreichen kann. Immer aber bleibt es unsere feste Ueberzeugung, dass es weit leichter ist, die für die Behandlung der Strychninvergiftung nothwendige und gleichzeitig ungefährliche Dosis für das Chloralhydrat festzusetzen als für den gewässerten Aethylalkohol, bezüglich dessen die ja beim Menschen längst bekannte Verschiedenheit der Receptivität durch die Versuche von Hessling auch beim Kaninchen erwiesen wurde.

II. Strychnin und Physostigmin.

Es liegt auf der Hand, dass durch die Entdeckung des Calabarins in den Samen von Physostigma venenosum von Harnack und Witkowski[1]) und durch den Nachweis, dass sowohl das Calabarextract des Handels als die unter dem Namen Physostigmin, Calabarin und Eserin im Handel befindlichen Substanzen eine sehr verschiedene Wirkung besitzen, je nachdem sie mehr oder weniger Harnack'sches Calabarin einschliessen, die Wiederholung einer grösseren Anzahl von Versuchen, soweit solche nicht bereits von den Entdeckern des Calabarins vorgenommen wurde, nothwendig gemacht wird. Erst seitdem vollkommen reines Physostigmin im Handel sich findet, d. h. soweit eben solches rein erhalten werden kann, völlig frei von dem krampferregenden Calabarin und nur etwas gefärbt durch das für den Organismus indifferente Rubreserin, dessen Bildung bei längerer Aufbewahrung nicht verhütet werden kann, kann von einer Feststellung des therapeutischen Werthes des in seiner Wirkung sich als vorzugsweise lähmend darstellenden Alkaloids der Calabarbohne mit Sicherheit die Rede sein. Erst jetzt ist die Möglichkeit gegeben, die in Bezug auf die therapeutische Anwendung des Physostigmins bestehenden Widersprüche zu klären, wie solche in Hinsicht auf die physiologischen Untersuchungen zu einem grossen Theile wenigstens durch die Studien von Harnack und Witkowski Aufklärung gefunden haben. Der Umstand, dass ich im Besitze eines vorzüglich reinen Physostigmins von Herrn E. Merck in Darmstadt mich befand, veranlasste die Ausführung

---

1) Dieses Archiv. V. H. 6. S. 401.

einer Reihe von Versuchen über die antitetanische Wirkung des reinen Alkaloids und die Brauchbarkeit des letzteren bei Strychnismus acutus.

Bei den Vorversuchen zur Feststellung der minimal letalen Dosis des Physostigmins konnte ich zunächst die Angabe von Harnack und Witkowski bestätigen, dass das Physostigmin bei Kaninchen in erster Reihe ein Stadium der Erregung hervorbringt, in welchem die Versuchsthiere grosse Unruhe und das zuerst von v. Bezold und Götz constatirte und von Reizung der Vagusendigungen in den Lungen abgeleitete Symptom der Steigerung der Athemfrequenz bedingte. Die Thiere sind anscheinend sehr furchtsam, schrecken bei der leisesten Berührung zusammen und stürzen in raschen Sätzen von einer Ecke des Zimmers in die andere. Bemerkenswerth ist, dass in Bezug auf die Dauer und Heftigkeit dieses Erregungsstadiums grosse individuelle Differenzen obwalten, ähnlich wie wir es oben bei den Alkoholversuchen geschildert haben, so dass einzelne Thiere kaum ein eigentliches Lähmungsstadium erreichen, sondern nach langem Hin- und Herrennen ein Zustand eintritt, in welchem dieselben sich äusserst ruhig verhalten und die beschleunigte Athemfrequenz allmählich absinkt. In den meisten Fällen jedoch ist die Erregung eine rasch vorübergehende und unter starker Salivation, häufiger Defäcation und allgemeinem ziemlich heftigem Muskelzucken kommt es zur Lähmung. Bei vielen Versuchsthieren wurde eine auffällige unruhige Haltung des Kopfes bemerkt, welchen dieselben nach verschiedenen Richtungen hin und her bewegten, zweifelsohne eine Andeutung einer directen oder indirecten Reizung des im Gebiete der mittleren Hirnarterie an der Unterfläche der Frontallappen des Grosshirns belegenen Centrums, dessen Reizung Bewegungen der Ohren und des Kopfes bedingt. Dieselben Motionen sehen wir bekanntlich häufig als das erste Phänomen bei der Wirkung des Pikrotoxins und der Hirnkrampfgifte überhaupt, und wenn wir die Beobachtung von Harnack und Witkowski hinzunehmen, dass das Physostigmin eine Prädisposition für epileptiforme Krämpfe setzt, so gewinnt es den Anschein, als ob in diesem Alkaloide ähnlich wie in verschiedenen Opiumbasen neben der paralysirenden Grundwirkung noch eine convulsionserregende Nebenaction steckt, wobei jedoch dem Morphin und seinen Verwandten gegenüber der merkwürdige Unterschied stattfindet, dass letztere mehr lähmend auf das Gehirn und erregend auf die Medulla spinalis wirken, während Physostigmin mehr cerebral erregt und spinal lähmt. Wirkliche Krampfanfälle sind übrigens bei keinem unserer Versuche aufgetreten.

Die Stärke der Toxicität des Physostigmins variirt natürlich nach der Applicationsweise. Harnack und Witkowski, welche dasselbe bei Kaninchen in die Drosselader injicirten und darnach prompt Lähmungserscheinungen erfolgen sahen, geben als letale Dosis für Kaninchen mittlerer Grösse 3 Mgrm. an. In den Versuchen von Hessling wurde das Physostigmin als Sulphat in 1 proc. wässriger Lösung zur Anwendung gebracht und ergab sich dabei, dass man bei einer Dosis von etwa 2 Mgrm. per Kilo deutliche toxische Effecte wahrnahm. Als kleinste Dosis, welche bei dieser Applicationsweise den Tod herbeiführen kann, ergab sich bei einem Kaninchen von 1000 Grm. 5 Mgrm., woran das Versuchsthier nach einem kürzeren Erregungs- und längeren Lähmungsstadium in 52 Minuten zu Grunde ging. Die unfehlbar tödtliche minimal letale Dosis liegt allerdings etwas höher, da Kaninchen 5¼—5½ Mgrm. per Kilo toleriren und da man, wenn man etwas weniger als die minimal letale Dosis in Anwendung zieht, auf Thiere trifft, welche darnach nur ein ausgeprägtes Stadium der Excitation zeigen. So erhielt z. B. ein 1100 Grm. schweres Kaninchen 5 Mgrm. subcutan, ohne darnach ein deutliches Stadium der Lähmung zu bekommen. Mit Sicherheit können wir sagen, dass von unserem Präparate 5½—6 Mgrm. per Kilo absolut letal waren.

Die mit Physostigmin ausgeführten antidotarischen Versuche lassen uns keinen Zweifel darüber, dass bei einfach letaler Dosis Strychnin das Leben der Versuchsthiere erhalten bleiben kann, wenn man dieselben vorher mit Physostigmin in einen Zustand von Apathie versetzt hat. Hierfür liefert der folgende Versuch den Beweis, welcher zugleich das Bild einer Intoxication durch eine starke Gabe Physostigmin gibt.

Versuch 7. Einem 1200 Grm. schweren Kaninchen mit 144 Respirationen wurden um 2 h. 18 m. 5 Mgrm. Physostigminum sulfuricum subcutan injicirt, wonach es sich eine Zeit lang ruhig verhielt. 2 h. 25 m. starke Unruhe des Thieres, deutlichere Steigerung der Peristaltik, Steigerung der Respirationsfrequenz. 2 h. 35 m. R. 160; Salivation sich entwickelnd; das Thier sucht fortwährend mit grosser Anstrengung vom Platze fortzukommen. 2 h. 40 m. R. 180; das Thier bewegt den Kopf hin und her, ist aber sonst ruhig. 2 h. 45 m. fibrilläre Zuckungen einzelner Muskeln. 3 h. ist es ganz ruhig und bekam deshalb 0,6 Mgrm. Strychnin mit Beihülfe von Salzsäure in Wasser gelöst subcutan. Schon vor der Einspritzung war ein bedeutendes Sinken der Respirationsfrequenz constatirt worden, welche um 2 h. 55. m. nur noch 72 betrug. Es erfolgte jetzt noch ein weiteres Sinken auf 60, wobei die Respiration wegen des im Maule sich anhäufenden Speichels schnarchend und mühsam erschien. Um 3 h. 30 m. versuchte das Thier sich aufzurichten, was jedoch erst

55 Minuten später gelang. Es blieb hierauf noch kurze Zeit ruhig, bewegte sich dann aber wieder allmählich mehr von der Stelle; um 4 h. hatte die Salivation aufgehört, doch dauerten die Muskelzuckungen noch fort. Von dieser Zeit an erholte sich aber das Thier unter stetig steigender Respirationsfrequenz mehr und mehr. Zu dem Auftreten eines tetanischen Anfalls kam es nicht.

Trotz des günstigen Resultats in diesem Falle glaubten wir für höhere Dosen Strychnin uns nicht viel versprechen zu können, da wir im Verlaufe der Physostigminvergiftung weder hier noch in anderen Fällen die Reflexthätigkeit so herabgesetzt fanden, dass wir an einen directen Antagonismus beider Gifte zu denken berechtigt gewesen wären und weil andererseits, obschon eine Herabsetzung der Hirnthätigkeit durch das Physostigmin ausser Frage steht, ein derartig tiefer Schlaf nicht durch dasselbe erzielt wurde, dass eine Ausschliessung äusserer Eindrücke, welche den Anstoss zu Reflexkrämpfen geben, nicht möglich erscheint. Der letztere Umstand stellt die antidotarische Wirkung des Physostigmins selbst unter den Alkohol, welcher doch wenigstens in einigen Fällen regulären tiefen Schlaf zu Stande bringt, und da wir gerade in dem Entrücktsein eines mit Strychnin vergifteten Menschen von der mit dem Strychnismus verbundenen psychischen Qual einen wesentlichen Vortheil der Behandlung mit hypnotischen Mitteln und besonders mit Chloralhydrat erblicken, kann von einer Anwendung des Physostigmins selbst bei Intoxication mit nur kleinen Dosen Strychnin nicht die Rede sein. Dann kommt noch die respiratorische Störung hinzu, theilweise bedingt durch die beträchtliche Verlangsamung der Athemzahl und auffallend gesteigert durch die flüssigen Ausscheidungen, welche wohl keineswegs sich auf Speicheldrüsen und Mundschleimhaut beschränken, sondern auch Pharynx, Trachea und Bronchien betreffen und den regelmässigen Zutritt der atmosphärischen Luft zu den Lungenalveolen mehr oder weniger beeinträchtigen müssen. Die daraus selbstverständlich resultirende Kohlensäureanhäufung im Blute muss nicht unwesentlich die Erstickungsgefahr vergrössern.

Wie wenig Physostigmin geeignet ist, mit dem Chloralhydrat zu rivalisiren, zeigen die beiden folgenden Versuche:

Versuch 8. Ein 1200 Grm. schweres Kaninchen mit 180 Respirationen erhielt um 2 h. 20 m. 5 Mgrm. Physostigminum sulfuricum subcutan, wonach die Athemzahl bis 2 h. 35 m. auf 100 herabging. Als um diese Zeit das Thier etwas Unruhe und vermehrte peristaltische Bewegung zeigte, folgte wiederum eine Erhöhung der Pulsfrequenz, die um 2 h. 45 m. 160 betrug. Bald nachher lag das Thier ruhig und langgestreckt am Boden mit 120 Athemzügen. Eigentlicher Schlaf war nicht vorhanden. Um 2 h. 55 m. erhielt das Thier 1,5 Mgrm. Strychnin

in angesäuerter wässriger Lösung subcutan. 3 h. Respiration 150. Um 3 h. 4 m. trat ein tetanischer Anfall von 30 Secunden Dauer ein, dem noch einige kürzere Stosskrämpfe folgten. Nach dem Anfalle blieb die Athmung mühsam und träge. 3 h. 9 m. Tod.

Bei der sofort vorgenommenen Section contrahirte sich das Herz noch auf mechanischen Reiz; die Lungen waren in den oberen Theilen blass, in den unteren hyperämisch, mehrfach kleine Extravasate zeigend. Leber und Milz, Mesenterialgefässe und Gefässe der Meningen stark blutreich.

Versuch 9. Ein Kaninchen von 1200 Grm. Gewicht und 120 Respirationen bekam um 2 h. 30 m. 5 Mgrm. schwefelsaures Physostigmin subcutan, worauf dasselbe ruhig verblieb und eine auf 80 verminderte Respiration zeigte, welche um 2 h. 40 m. sich wieder zu heben begann, als das Thier gleichzeitig grössere Unruhe und Muskelzuckungen beobachten liess. Hierzu trat um 2 h. 50 m. Salivation bei 144 Respirationen. Als das Thier wieder ruhiger geworden war, erhielt es um 3 h. 2 Mgrm. Strychnin in angesäuerter wässriger Lösung, wonach sich noch einige Zeit Ruhe, dann aber wieder grössere Erregtheit zeigte. 3 h. 10 m. wurden einzelne tetanische Zuckungen bemerkt, auf welche verlangsamte und erschwerte Respiration folgte, bis um 3 h. 15 m. Tod eintrat. Die sofort vorgenommene Section ergab dieselben Veränderungen wie in Versuch 8.

Diese beiden Experimente liefern den stricten Beweis dafür, dass bei Thieren, welche vorgängig mit einer nicht letalen, aber stark wirkenden Dosis Physostigmin in einen Zustand von Ruhe versetzt waren, nachträgliche Injection einer zweifach (Versuch 8) oder dreifach (Versuch 9) minimal letalen Dosis Strychnin nicht überstanden wird. Das Physostigmin leistet also als physiologisches Antidot des Strychnins bestimmt nicht mehr als Alkohol; ja wir können es aber ohne Scheu aussprechen, weit weniger als derselbe; denn die ansehnliche Prolongation der Lebensdauer, welche bei den mit Alkohol gegen höhere Strychninmengen ausgeführten antidotarischen Versuchen sich in schlagender Weise zu erkennen gibt, tritt uns in den Physostigminversuchen nicht entgegen, in denen der Tod beide Male eine Viertelstunde nach der Einführung des Strychnins nach dem ersten Anfalle erfolgte. Indessen war es kein Tod durch reine mechanische Erstickung, kein unmittelbarer Uebergang des tetanischen Krampfes zum Cessiren der Athmung, sondern die Thiere respirirten wieder nach dem Anfalle und erst nach einigen Minuten hörte die immer schwächer werdende Respiration auf. Nach der Intensität des Tetanus hätte man weder im ersten noch im zweiten Falle an das baldige Absterben der Thiere denken können und wir haben es also sicherlich nicht mit einem unmittelbar durch das Strychnin verursachten Tode zu thun. Andererseits würden die Versuchsthiere bestimmt nicht allein durch das ihnen beigebrachte Physo-

stigmin zu Grunde gegangen sein, denn es fehlte in beiden Fällen an der minimal letalen Dosis noch ein ganzes Fünftel. Man ist daher versucht an eine cumulative Wirkung beider Stoffe zu denken, aber in welcher Richtung sollte dieselbe erfolgen? Auffallend ist der Unterschied der Athmung nach tetanischen Anfällen bei den physostigminisirten und den chloralisirten Kaninchen; während bei letzteren nach jedem Tetanus dem Bedürfnisse entsprechend eine bedeutende Erhöhung der Respirationsfrequenz sich einstellte, welche nur nicht zu Stande kam, wenn die Versuchsthiere nach wiederholten langandauernden Krampfanfällen der Erschöpfung nahe waren, kommt bei dem physostigminisirten Kaninchen dagegen zwar das Athmen nach dem Anfalle wieder zu Stande, aber mit anfangs gleichbleibender und dann stark abnehmender Frequenz. Wir müssen entweder in dem Zustande der Lunge und der Bronchien oder in dem der Athemmuskeln ein Hinderniss für die Ausgleichung der durch den Strychnintetanus gesetzten Veränderungen der Blutbeschaffenheit erblicken. Wir haben vorhin schon auf die stertoröse Respiration der mit Physostigmin vergifteten Thiere aufmerksam gemacht, welche durch Ansammlung von Schaum und Flüssigkeit in den Luftwegen sich erklärt, wie solche bei der Section wiederholt constatirt wurde. Möglicherweise ist hierauf, möglicherweise auch auf einen Bronchialmuskelkrampf, welchen Westermann[1]) zuerst als Wirkung des Calabarextracts auffand und welchen Laborde und Leven[2]) als einzige Todesursache bei Calabarbohnenvergiftung betrachten, das mechanische Hinderniss für die gewöhnliche Blutlüftung zu beziehen. Die Annahme der letztgenannten französischen Autoren können wir freilich nicht für begründet erachten und es ist gewiss nicht richtig, wenn dieselben constant Lungenanämie als Befund bei Physostigminvergiftung bezeichnen. Bei den von Hessling angestellten Vorversuchen wurde wiederholt starke Blutfülle der Lungen und selbst Extravasation in denselben constatirt. In den beiden antidotarischen Versuchen war die Differenz der Blutfüllung in den oberen und unteren Partien der Lunge sehr merkwürdig. Vielleicht noch einfacher als die obigen Erklärungen ist die Annahme, dass durch die hohe, aber an sich nicht letale Physostigmingabe das respiratorische Centrum einen solchen deprimirenden Eindruck erlitten hat, dass jeder weitere gesundheitsschädigende Einfluss zu einer weiteren Herabsetzung und schliesslich zur völligen Vernichtung dieses Organs und damit des Lebens führen musste. Der Tod wäre danach denn doch als Physo-

1) Ueber die Wirkung der Calabarbohne. Dorpat 1867.
2) Gaz. méd. de Paris. 3, 6. 1870.

stigmintod aufzufassen, jedoch präcipitirt durch das Plus von Erschöpfung, welches der tetanische Anfall, den das Strychnin veranlasste, mit sich brachte.

Wie sich dieses auch verhalten mag, jedenfalls ist das Physostigmin als Antidot des Strychnins bei Warmblütern unbrauchbar. In dieser Beziehung finden wir uns in Uebereinstimmung mit Vée und Leven, welche bei Kaninchen und Hunden 2—5 Mgrm. Eserin und einige Minuten später 1—3 Mgrm. Strychnin injicirten, somit gewiss mehr als einfach letale Dosis des letzteren und verhältnissmässig weniger Physostigmin als in den Versuchen von Hessling. Die Verhältnisse waren, da die Strychnininjection relativ viel früher geschah, ehe die deprimirende Action des Physostigmins sich gehörig geltend machen konnte, noch ungünstiger für den antidotarischen Effect und der Tod der Versuchsthiere in wenigen Minuten darf nicht überraschen. Bei ihrem antidotarischen Versuche am Hunde fanden Vée und Leven keinen eigentlichen Tetanus, sondern den Charakter der Convulsionen geändert. Ein Pendant hierzu ist unser Versuch 9, in welchem ebenfalls ein exquisiter tetanischer Anfall nicht zur Beobachtung kam.

In wie fern diese Versuche mit dem von verschiedener Seite hervorgehobenen Nutzen der Calabarbohnenpräparate bei Wundstarrkrampf und idiopathischem Tetanus in Einklang zu bringen sind, soll hier nicht erörtert werden. Dass die Statistik der mit Extractum Calabar behandelten Tetanusfälle ganz überraschend günstige Resultate darbietet, ist ein nicht hinweg zu leugnendes Factum, auf welches schon Fraser 1868 die allgemeine Aufmerksamkeit lenkte und welches damit nicht über den Haufen geworfen wird, dass durch die Beseitigung der ursprünglichen Theorie der Calabarwirkung eine directe Herabsetzung der gesteigerten Reflexaction als Ursache dieser günstigen Wirkung hinweggeräumt wird und dass die Bekämpfung des Tetanus toxicus bei Warmblütern durch Physostigmin nicht gelingt. Jedenfalls ist das chemisch reine Physostigmin das einzige beim Wundstarrkrampf zu verwendende Calabarbohnenpräparat und diejenigen englischen Aerzte, welche das Extractum Calabar benutzten, haben von Glück zu sagen, dass ihnen nicht krampferregende, ausschliesslich oder vorzugsweise Calabarin einschliessende Extracte in die Hände kamen, welche von schädlicher Einwirkung sein mussten.

Wenn die im Vorstehenden mitgetheilten Versuche uns in Bezug

1) Vée, Recherches chimiques et physiolog. sur la fève du Calabar. Paris 1865. p. 28.

auf die Behandlung der Strychninvergiftung den Beweis geliefert haben, dass wir weder durch Combination des Chlorals mit Bromkalium oder durch Darreichung von Alkohol oder Physostigmin mehr erreichen können als durch ausschliessliche Chloralbehandlung, sondern dass im Gegentheile die Effecte geringere sind, so wird man vorläufig in einschlägigen Fällen von Strychnismus beim Menschen bei der Chloraltherapie stehen bleiben müssen. Einen directen therapeutischen Gewinn glauben wir in der wiederholt gemachten Beobachtung aufgefunden zu haben, dass beim Stocken der Respiration nach einem tetanischen Anfalle im Chloralschlafe die Wiederherstellung normaler Athmung durch methodische Thoraxcompression leicht gelingt. Wir zweifeln nicht, dass auch beim Menschen unter analogen Umständen von diesem Verfahren Gebrauch gemacht werden kann, und da wir niemals Reflexkrämpfe als Folge der fraglichen Manipulationen wahrgenommen haben, glauben wir zuversichtlich, dass man auch beim Menschen dreist und ohne Zagen an die Ausführung der Compression von Thorax und Abdomen, wenn dieselbe nöthig wird, gehen kann. Diese Combination der Chloralbehandlung mit künstlicher Respiration schiebt freilich die durch die Strychnindosis gesetzte Grenze für die Wirksamkeit der Chloralbehandlung nicht sehr weit hinaus, denn den Erschöpfungstod nach den durch colossale Strychnindosen bedingten haufenweisen Anfällen kann dieselbe nicht verhüten. Es bleibt somit immer noch die Aufgabe der Zukunft, ein in weiteren Grenzen als Chloralhydrat wirksames physiologisches Antidot der Strychninvergiftung zu finden. Die bisherigen Misserfolge dürfen nicht davon abschrecken, weitere Versuche in dieser Richtung anzustellen.

VI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

24.

Ueber das Verhalten des Ammoniaks im Organismus und seine Beziehung zur Harnstoffbildung.

Von

E. Hallervorden.

In der Abhandlung „Ueber das Verhältniss des Ammoniaks und der primären Monaminbasen zur Harnstoffbildung im Thierkörper" hat Prof. Schmiedeberg[1]) mit den Ergebnissen seiner eigenen Untersuchungen auch den Kern der nachstehenden Arbeit kurz mitgetheilt. Zu der Zeit, in welcher ich dieselbe begann, im Frühjahr 1877, galt es für die Lösung der Ammoniakfrage bei den widersprechenden Resultaten früherer Arbeiten und den widersprechenden Richtungen, in denen sie sich bewegten, zunächst eine richtige Fragstellung zu finden, bevor ein befriedigender Entscheid erwartet werden konnte. Man hatte damit angefangen, an einem beliebigen Organismus mit einem beliebigen Ammoniaksalz zu experimentiren und den Harnstoff zu bestimmen. Aber alle drei Momente: Versuchsthier, Ammoniaksalz und Harnstoff boten in ihrer gegenseitigen Beziehung Complicationen dar, welche erst gelöst werden mussten, ehe die widersprechenden Untersuchungsresultate sich unter einem einheitlichen Gesichtspunkt vereinigen liessen. Als Ammoniaksalz wandten die meisten Untersucher den Salmiak, einzelne gelegentlich citronensaures, kohlensaures u. s. w. Ammonium an. Aber abgesehen davon, dass für die nach Salmiakfütterung beobachtete Harnstoffvermehrung noch immer der Ursprung aus gesteigertem Eiweisszerfall in Frage kommt, sind auch die verschiedenen Ammoniaksalze von ganz verschiedener physiologischer Dignität, je nachdem sie an organische oder anorganische Säuren gebunden sind. Nach Salkowski's vorbereitenden

1) Dieses Archiv. Bd. VIII. S. 1 ff.

Vermuthungen [1]) wurde von Walter [2]) der Gegensatz, in welchem der Organismus des Hundes zu dem des Kaninchens, also des Carnivoren zu dem des Herbivoren, bezüglich der Wirkung anorganischer Säuren steht, in dem Verhalten des im Körper gebildeten Ammoniaks nachgewiesen, damit zugleich der Salmiak als salzsaures Ammonium ein für hergehörige Versuche am Fleischfresser differentes Ammoniaksalz und den pflanzensauren Ammoniakverbindungen gegenüber gestellt. Ich verweise auf Prof. Schmiedeberg's Ausführungen. [3]) Nunmehr war die Fragstellung für weitere Untersuchungen gegeben und ihre Richtung bestimmt. Die Frage — was wird aus dem Salmiak im Thierkörper? — lautete jetzt: was wird aus dem zugeführten Ammoniak im Körper des Fleischfressers? und im Körper des Pflanzenfressers?

Der zweite Theil dieser Frage ist von Salkowski [4]) dahin beantwortet, dass das in den Organismus der Kaninchen als Chlorammonium eingeführte Ammoniak als Harnstoff wieder ausgeschieden wird. Den ersten Theil derselben habe ich mich bemüht, durch Fütterungsversuche an einem Hunde aufzuklären, noch bevor die Arbeiten von Salkowski [5]) und Munck [6]) über den gleichen Gegenstand erschienen waren. Ueber die Arbeit von Feder [7]) lag nur eine vorläufige Mittheilung von Voit vor. Ich gebe daher die Versuchsresultate ganz, wie sie beim Arbeiten entstanden, zumal Feder und Salkowski noch mit Salmiak experimentirt haben und Munck blos die von mir gefundene Thatsache, dass indifferentes Ammoniak zum grössten Theil in Harnstoff übergeführt wird, bestätigt, indem er das eingeführte differente salzsaure Ammonium durch Alkalizusatz indifferent macht.

Meine Versuchsanordnung wurde durch folgende Erwägungen bestimmt:

Walter hatte gefunden, dass im Organismus des Hundes zur Neutralisation von zugeführten Säuren Ammoniak verwendet würde, während die fixen Alkalien des Blutes unangetastet bleiben. Wenn man von der Ansicht ausging, dass der Harnstoff durch Synthese aus dem bei der Eiweissspaltung frei werdenden Ammoniak hervor-

1) Virchow's Archiv. Bd. 58.
2) Dieses Archiv. Bd. VII. S. 148 ff.
3) Ibid. Bd. VIII. S. 2 u. 3.
4) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I. S. 1 ff.
5) l. c. S. 42.
6) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. II. S. 29 ff.
7) Zeitschr. f. Biologie. Bd. XIII. S. 256.

gehe, musste man denken, es werde vom Hunde ein Theil des physiologisch entstehenden Ammoniaks nicht in Harnstoff umgewandelt, sondern davon zum Schutz der dem Organismus unentbehrlichen fixen Alkalien behufs Neutralisation so viel vorgeschoben, als die etwa eingeführte Säure beansprucht. Die Physiologie des Ammoniaks bei den Carnivoren hat also zwei Functionen desselben zu unterscheiden — die neutralisirende und die harnstoffbildende.

Man kann die constant grosse Ammoniakausscheidung der Carnivoren als eine durch constante Säurezufuhr in der Nahrung veranlasste Aeusserung der neutralisirenden Function auffassen. Ist die Nahrung der Carnivoren in der That einer Säurezufuhr gleich zu achten? Darüber kann kein Zweifel sein. Die Fleischnahrung muss sowohl wegen ihrer Armuth an Salzen organischer Säuren als wegen der im Körper aus ihr gebildeten Säuren entschieden als sauer gelten, und Buchheim bemerkt daher mit Recht [1]), „es müsste bei reiner Fleischkost die gleichmässige Zusammensetzung des Blutes sehr bald zerstört werden, wenn keine Vorrichtungen beständen, um überschüssige Säuren aus dem Blute auszuscheiden.“ Die Neutralisation mit Ammoniak im carnivoren Organismus ist eine solche Vorrichtung. Also die Fleischnahrung ist ihrer Wirkung nach sauer. Es ist mir nicht bekannt, ob Aschenanalysen des Fleisches, der vorliegenden Frage angepasst, schon existiren. Ich versuchte daher zunächst eine directe Bestimmung der bei der Einäscherung des an meinen Versuchshund verfütterten Fleisches gebildeten Säuren. Zu diesem Zweck liess ich 50 Grm. frischen, von Sehnen freien Pferdefleisches in einer Natronlauge von bekanntem Titre (enthaltend 0,2502 NaOH) langsam eindampfen, veraschte den trocknen Rückstand, löste die Asche, titrirte bis zur neutralen Farbe, erwärmte dann, um die Kohlensäure auszutreiben und titrirte zu Ende. Die Endreaction trat schon ein, nachdem ich 0,25399 H_2SO_4 zugesetzt hatte.

$$\begin{array}{lr} 0{,}2502\ NaOH\ \text{entsprechen} & 0{,}30274\ H_2SO_4 \\ & 0{,}25399 \\ \hline & 0{,}04875 \end{array}$$

so dass 0,04875 H_2SO_4 das Maass für die in 50 Grm. Pferdefleisch enthaltene Säuremenge abgibt.

Eine zweite Portion von 50 Grm. übersäuerte ich, nachdem ich sie mit 0,2502 NaOH, entsprechend 0,30274 H_2SO_4, eingedampft hatte, mit 0,4618 H_2SO_4, um den kohlensauren Kalk zu lösen und der saubern Titrirung wegen die Lösung filtriren zu können. Nach

1) Archiv f. Physiologie. XII. S. 329.

dem Filtriren verbrauchte ich bis zum Eintritt der Endreaction noch 0,18135 NaOH entsprechend 0,22216 H_2SO_4, woraus hervorgeht, dass der Säuregehalt der veraschten 50 Grm. Fleisch sich bemisst auf 0,06304 Grm. H_2SO_4.

		0,4618	H_2SO_4
0,2502 NaOH	=	0,30274	H_2SO_4
		0,15906	H_2SO_4
0,18135 NaOH	=	0,22216	H_2SO_4
	—	0,06304	H_2SO_4

Als Mittel aus beiden Portionen ergäbe sich die chemische Acidität von 100 Grm. Pferdefleisch = dem Aequivalent von 0,1116 Grm. H_2SO_4.

Noch eclatanter tritt die saure Beschaffenheit des Fleisches in der folgenden Tabelle hervor, welche mit Zugrundelegung einer Weber'schen, in Gorup-Besanez's Lehrb. der physiolog. Chemie. 3. Auflage S. 684 angeführten Aschenanalyse des Pferdefleisches aufgestellt ist.

Es sind nämlich nach Weber in 100 Theilen Asche:

Kali . .	39,4	entsprechend	22,94	Phosphorsäure
Natron .	4,86	„	3,969	„
Magnesia	3,88	„	6,336	„
Kalk . .	1,80	„	2,101	„
Eisenoxyd	1,0	„	1,346	„
Phosphorsäure	46,74		36,692	„
Schwefelsäure	0,30			
Chlornatrium	1,47			

Rechnet man die den Metalloxyden und Erden entsprechenden Phosphorsäureäquivalente, den Fall vollkommener Sättigung der Säure vorausgesetzt, zusammen, so beträgt die Summe dieser Aequivalente, 36,692, nur so viel als etwa $^3/_4$ des gesammten Gehaltes an Phosphorsäure. Es bleiben demnach von 46,74 nach Abzug von

36,692

10,048 Theile ungesättigter Phosphorsäure disponibel, abgesehen von den freilich verschwindenden Mengen gleichfalls ungesättigt bleibender Schwefelsäure. Wenn man die 10,048 Theile von 100 Theilen Asche schlechtweg als 10 rechnet, so kommt der 10. Theil aller Asche auf disponible Phosphorsäure. Dieselbe macht also, wenn frisches Fleisch 1,2 pCt. Aschenbestandtheile enthält, 0,12 pCt. des letzteren aus und entspricht für das zweibasische Salz einer Acidität von 0,12 Grm. H_2SO_4.

Aehnlich dürften die Verhältnisse für die anderen Fleischsorten liegen, sowie für einen grossen Theil sonstiger Eiweissnahrung.

Die Abhängigkeit der Ammoniakausscheidung der Carnivoren von der Acidität der Zufuhrstoffe muss consequenterweise nach der entgegengesetzten Richtung offenbar werden, wenn man dem Organismus, z. B. des Hundes, statt Säuren fixe Alkalien zuführt. In diesem Fall bedürfte es nicht des Eintretens von Ammoniak für die Blutalkalien, es müsste also, falls genügende Mengen Alkali gegeben würden, die Ammoniakausscheidung auf 0 oder auf diejenige Quantität herabsinken, welche in der Nahrung selbst enthalten war oder keiner physiologischen Einwirkung unterlegen hat. Sollte ein Experiment hier entscheiden, so musste es darthun, dass zugleich mit dem Ersatz der sauren Nahrung durch alkalische die Ammoniakausscheidung eine negative Schwankung erleidet; und es gelang mir in der That, wie die unten folgende Tabelle ausweist, durch Einführung von kohlensaurem Natrium die Ammoniakausscheidung erheblich herabzudrücken, also zu zeigen, dass, wenn dem Organismus des Fleischfressers genügend fixe Alkalien dargeboten werden, das Ammoniak als Neutralisationsmittel vor jenen zurücktritt.

Ob etwa nach therapeutischem Gebrauch alkalischer Wässer oder nach vegetabilischer Nahrung, so weit sie alkalisch ist, menschlicher Harn auf Ammoniak untersucht worden, ist mir nicht bekannt.

Physiologisch präformirt erscheint das Experiment bei den Pflanzenfressern. Da die Pflanzensäuren, an welche die Alkalien ihrer Nahrung gebunden sind, wegen des Zerfalls im Organismus eine Säurewirkung nicht ausüben, so ist vegetabilische Nahrung alkalisch. Mit der alkalischen Nahrung trifft bei den Pflanzenfressern eine minimale Ammoniakausscheidung zusammen. Doch kann diese deswegen nicht als Folge der constanten Alkalizufuhr aufgefasst werden, weil es nach Walter's Untersuchungen eine charakteristische Eigenthümlichkeit der Pflanzenstoffe ist, kein oder in nicht genügender Menge der Neutralisation dienendes Ammoniak zu besitzen. Darum kann dasselbe im Urin — wie durch Säuren nicht gesteigert, so durch Alkalizufuhr nicht verringert oder durch constante Alkalizufuhr nicht auf niedrigen Werthen erhalten werden.

Die Rolle, welche das Ammoniak bei der Säureneutralisation spielt, lässt die Frage entstehen: ist vielleicht auch die Bildung des Ammoniaks im Organismus durch Zufuhr von Säuren bedingt? wird es nur gebildet, wenn der Organismus ein Transportmittel für die letzteren braucht? oder aber wird es auch sonst erzeugt? und wenn es normaliter entsteht, wo verbleibt es weiterhin?

Die von Schmiedeberg erwähnte Thatsache, dass bei Fütterung eines Hundes mit Ammoniak der Urin sauer, die Ammoniakausscheidung sich gleich geblieben war, hatte schon, bevor man Ammoniak als physiologisches Neutralisationsmittel kannte, dazu geführt, den aufgeworfenen Fragen von einer anderen Seite näher zu treten. Verschwunden konnte das Ammoniak nicht sein, es musste eine andere Form angenommen haben. Die Vermuthung lag nahe, dass es in Harnstoff übergegangen sei. Und wenn man diese Form ermittelte, lag es nicht ferner nahe, dann auch eine normal stattfindende Bildung und weiterhin gleiche Umwandlung desselben zu vermuthen? Die Function des Neutralisirens würde dann nur eine durch besondere Umstände bedingte, eine gelegentliche sein, welche für einen geringen Antheil des überhaupt gebildeten Ammoniaks an die Stelle der Harnstoffbildung träte. Die Resultate der v. Knieriem'schen Arbeit, welche das Verhalten des Ammoniaks bezüglich der Harnstoffbildung fast entschieden zu haben schien, waren aber, abgesehen von dem Einwande, welchen Salkowski wegen des Eiweisszerfalls macht[1]), durch die von Voit mitgetheilten Resultate der Feder'schen Untersuchungen wieder zweifelhaft geworden. Ausserdem hatte sich durch die Untersuchungen von Walter herausgegestellt, dass die gleichzeitige Zufuhr von Ammoniak und Salzsäure in Form von Salmiak keine sichere Aufklärung über diese Frage liefern könne. Wollte man also diese Seite der Ammoniakphysiologie klar stellen, so galt es den betreffenden Versuch noch einmal, aber nicht blos mit einer chemisch, sondern auch physiologisch nicht sauern Ammoniakverbindung anzustellen. Ich verfütterte daher an meinen Versuchshund kohlensaures Ammoniak und fand saure Reaction des Urins, keine oder nur geringe Steigerung der Ammoniakausscheidung, dafür aber Steigerung der Harnstoffausscheidung. Das Ammoniak war zum grössten Theil — durch Synthese mit Kohlensäure — zu Harnstoff geworden.

Der Versuchshund, welchen ich benutzte, der gleiche, an dem schon Walter seine Ammoniakbestimmungen ausgeführt hatte, war 11 Kilogramm schwer und wurde täglich mit 500 Grm. frischem Pferdefleisch gefüttert. Eine so grosse Stickstoffzufuhr musste zwar grosse Quantitäten Harnstoff und somit auch grosse Schwankungen in der Ausscheidung des Harnstoffs geben, hat aber den Vorzug, das Versuchsthier kräftig und normal zu erhalten, und wie Salkowski[2]) bereits hervorhebt, einen Eiweisszerfall bei Zufuhr von Ammoniaksalzen unwahrscheinlicher zu

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I. S. 8.

2) l. c. S. 53.

machen. Das Thier ertrug denn auch die Fütterung mit Ammoniumcarbonat meist gut und verschlang letzteres, in Fleischstücken eingehüllt, ohne Widerstreben.

Nachdem einige Zeit hindurch die normale Ammoniakmenge des Harns bestimmt worden war, erhielt der Hund am 25. Juni in $^1/_2$—1 stündigen Pausen von 12 Uhr Mittags bis Abend im ganzen 4,9 Grm. krystallinischen kohlensauren Natrons = 1,82 Na_2CO_3 = 0,788 Na_2, in Fleisch gehüllt. Der darnach spontan entleerte Urin war alkalisch, die letzten am 26. Juni Mittags 12 Uhr per Katheter entleerten Mengen sauer. Dies stimmt mit Munck's Beobachtungen [1]. — Eine stärkere Alkalifütterung von 12 Grm. krystallinischen kohlensauren Natrons fand statt am 17. und 18. Juli = 2,238 Grm. Na_2OC_3 = 0,96 Na_2 für jeden Versuchstag. Der Urin verhielt sich an beiden Tagen wieder wie oben, war aber in Summa leicht alkalisch, während er am 26. Juni in Summa neutral war. Der Urin des 40. Versuchstages fand sich, da das Thier in der Nacht vom 18. zum 19. in seinen Blechkäfig etwas diarrhoische Faeces entleert hatte, mit diesen vermischt, wurde aber filtrirt und untersucht. Weitere Störungen im Befinden des Thieres wurden nicht bemerkt.

Fütterungen mit Ammoniak haben in der Reihe von 48 Beobachtungstagen im ganzen 5 mal stattgefunden. Aus den mehrfach angeführten Gründen wurde dazu kohlensaures Ammoniak benutzt. Da die Zusammensetzung desselben keine constante ist, wurde der Gehalt eines käuflichen reinen Präparates vor der Application durch Titriren bestimmt. Am 4. Juli erhielt der Hund im Laufe des Nachmittags 5 Grm. Amm. carb. mit einem Gehalt von 1,51 Ammoniak, eingehüllt in Fleisch, und vertrug diese Dosis ohne weitere Störung, ausser etwas dünnem Stuhlgang am 6.

Am 7. wieder 5 Grm. Amm. carb. mit 1,435 Ammoniak.

Da der Hund durchaus nichts krankhaftes zeigte, ging ich noch energischer vor und applicirte am 11. Juli Nachmittags und 12. Juli Vormittags im ganzen 10 Grm. Amm. carb. = 2,96 Ammoniak in dreistündigen Pausen; am 12. Nachmittags von 1 bis 5 Uhr abermals 10 Grm. Amm. carb. = 2,96 Ammoniak, in 24 + 5 Stunden also in Summa 20 Grm. = 5,92 Ammoniak. Selbst darnach büsste das Thier nichts von seiner Munterkeit und Fresslust ein. Dabei entleerte es stets sauren Urin. Am 15. hatte es etwas Erbrechen, frass aber die erbrochenen Massen sofort wieder auf und zeigte keine andere Spur von Uebelbefinden.

---

1) Virchow's Archiv. Bd. 71. S. 504.

In einer 4. Fütterung am 21. Juli Nachmittags verschluckte der Hund wieder 10 Grm. Amm. carb. = 2,96 Ammoniak in 5 Stunden, am 22. desgleichen in 1½ Stunden.

Es erfolgte keine Trübung seines Befindens, so dass ich, um die Grenzen kennen zu lernen, bis zu welchen ich ihm das Präparat geben könne, am 26. von einer abgewogenen Menge von 50 Grm. bis zum 27. Mittags mehr als ⅔ einführte. Der Urin dieses Fütterungstages ist der letzte der ganzen Serie. Denn als ich ihn am Nachmittag des 27. noch etwa 10 Grm. hatte schlucken lassen, trat Abends starkes Erbrechen, Appetitlosigkeit und Durchfall ein. (Der nicht mehr verfütterte Rest der 50 Grm. betrug 7 Grm.). Auch war der Urin mit dem Erbrochenen verunreinigt. Deshalb unterblieben weitere Bestimmungen. Der Urin des letzten Untersuchungstages war sauer. Ich will nicht unterlassen, hinzuzufügen, dass der Hund am darauf folgenden Tage wieder vollkommen munter und hungrig war.

Den grössten Theil der Untersuchungszeit brachte er in einem Urinkäfig zu. Die Fäces entleerte er meistens in den Zeiten, wo er zur Fütterung oder zum Katheterisiren herausgelassen wurde, und zwar circa alle 4 Tage, nur selten in den Käfig, und dann beeinträchtigten sie nicht die Genauigkeit der Urinsammlung, weil sie von nur geringer Masse und von fester Consistenz waren. Wasser wurde ihm beliebig viel gegeben, wenn er es zu bedürfen schien.

Die 24stündige Urinmenge erhielt ich unverkürzt, indem ich ihm täglich (um 12 Uhr Mittags) die Blase mit dem Katheter vollständig entleerte und damit das Tagesquantum completirte und abschloss. —

Die Ammoniakbestimmungen, wie sie in der nachfolgenden Tabelle verzeichnet sind, wurden sämmtlich nach der Schmiedeberg'schen Methode ausgeführt. Munck [1]) will zwar keine Unregelmässigkeiten und Schwierigkeiten bei der Anwendung der Schlösing'schen Methode auf Hundeurin gefunden haben; indess nach den von Walter gemachten Erfahrungen schien es gerathen, die zwar umständlichere, aber auch um so exactere Methode von Schmiedeberg zu wählen. Dieselbe hat sich im Laufe der Untersuchung als sehr zuverlässig bewährt.

Die Grenzen der sehr geringen nothwendigen Fehler, welche ihr anhaften, konnten durch Verdünnung der Titrirflüssigkeiten auf einen höheren Grad, als Walter ihn gehabt hatte, noch weiter eingeschränkt werden, und es ergibt sich für den mehrfach eingetretenen Fall, dass beide Parallelbestimmungen identisch ausfallen, die Möglichkeit eines Fehlens seitens der Schwefelsäure (von 0,02485 H_2SO_4 pro C.-Ctm.)

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. II. S. 35.

$$= 0{,}02485 \times 0{,}05 \times \frac{500}{20} \cdot \frac{34}{98} = 0{,}0108 \text{ Ammoniak pro die,}$$

seitens der Natronlauge (von 0,01251 pro C.-Ctm.)

$$= 0{,}01251 \times 0{,}05 \times \frac{500}{20} \cdot \frac{17}{40} = 0{,}00663 \text{ Ammoniak pro die.}$$

Dabei steht die hier als Mittel angenommene tägliche Urinmenge von 500 C.-Ctm. noch **über** dem Durchschnitt. Vom 33. Tage wurde eine neue Säure, vom 38. auch eine neue Lauge zum Titriren benutzt. Es gestalten sich die nothwendigen Fehler

für die Säure (von 0,02297 pro C.-Ctm.)

$$= 0{,}02297 \times 0{,}05 \times \frac{500}{20} \times \frac{34}{98} = 0{,}0099 \text{ Ammoniak pro die,}$$

für die Lauge (von 0,01273 pro C.-Ctm.)

$$= 0{,}01273 \times 0{,}05 \times \frac{500}{20} \times \frac{17}{40} = 0{,}00675 \text{ Ammoniak pro die.}$$

Diese Fehler sind so gering, dass sie kaum über 2 pCt. des Tagesquantums hinausgehen, resp. diesen Procentsatz nicht erreichen.

Die Parallelbestimmungen weichen in ihren Resultaten nur sehr wenig von einander ab. Unter 41 Doppelbestimmungen besteht 9 mal keine Differenz oder eine solche von Milligrammen, 24 mal eine Differenz bis unter 0,03, 8 mal über 0,03 bis höchstens 0,05 Grm. Am 24. Tage (23. Juli) bestände eine Differenz von 0,067; doch wurde schon während der Ausführung der Bestimmung wegen eines wahrscheinlich erfolgten Verlustes auf ein geringeres Resultat seitens der einen Portion gerechnet, daher die eingeklammerte Zahl 0,464 bei der Feststellung des Mittels nicht hinzugenommen ist. Die mittlere Differenz beträgt 0,021, also ca. 4 pCt. des Gesammtammoniakmittels. Die relative Genauigkeit der Methode ist darnach in die Augen springend.

Um die absolute kennen zu lernen, bestimmte ich das Ammoniak in mehrfachen Proben einer Salmiaklösung von bekanntem Gehalt. Ich nahm dazu von einer 1,623 pCt. Salmiaklösung (mit 0,516 pCt. Ammoniak), 10 C.-Ctm. mit 0,0516 Ammoniak, d. i. etwa so viel als dem Ammoniakgehalt von gegen 40 C.-Ctm. Hundeharn entspricht, verdünnte auf 20 C.-Ctm., versetzte mit einer genau gemessenen Menge überschüssiger titrirter Natronlauge, erwärmte, bis alles Ammoniak entwichen war und bestimmte den Rest des Natrons durch Titriren mit Schwefelsäure.

Die Versuche sind in folgender Tabelle (S. 134) geordnet.

Darnach erscheint die Methode von grosser Exaktheit und auch geeignet, die absolute Menge von Ammoniak mit Sicherheit zu bestimmen.

Zur Untersuchung des normalen menschlichen Urins ist sie in gleicher Weise brauchbar. Selbst bei mässigem Eiweissgehalt gibt sie gute Resultate; bei eiweissreichem Urin wird die Reduction des Ammoniumplatinchlorids, welches sich in Albumen einhüllt, sehr verlangsamt resp. gehindert und am Ende der Bestimmung fällt das Resultat leicht um 33 pCt. zu klein aus.

	C.-Ctm. 1,623 proc Salmiaklösung.	C.-Ctm. der H_2SO_4 (pro C.-Ctm. = 0,01385) mit der entspr. Zahl C.-Ctm. Na-Lauge.	C.-Ctm. der verbrauchten Na-Lauge (pro C.-Ctm. = 0,009119).	NaOH Grm. aus dem sich die äquival. Menge Ammoniak berechnet.	Ammoniak gefunden.	Ammoniak berechnet.	Minus.	Durch Multiplication mit 25 auf 500 C.-Ctm. reducirt: Ammoniak gefunden.	Ammoniak berechnet.	Minus. direct.	Minus. in pCt. vom Tagesquantum
1	10	10 entspr. 13,86	1,1	0,116	0,04945	0,0516	0,002	1,236	1,290	0,6	5
2	10	10 entspr. 13,86	1,4	0,1136	0,04828	0,0516	0,003	1,207	do.	0,083	6,45
3	10	22 entspr. 30,50	17,65	0,117	0,0498	0,0516	0,0018	1,245	do.	0,045	2,8
4	10	13 entspr. 18,0	5,3	0,1158	0,0492	0,0516	0,0024	1,230	do.	0,06	4,6
					0,04918		0,00242	1,229		0,063	4,71

Ich kehre zu meiner Versuchsanordnung zurück.

Der Harnstoff ist nach der Bunsen-Bunge'schen Methode bestimmt worden. Im Gegensatz zu den anderen Untersuchern habe ich mich zur Entscheidung der vorliegenden Frage auf die Harnstoff- neben der Ammoniakbestimmung beschränkt, glaube aber, dass hierin kein Mangel, sondern eine grosse Vereinfachung der ganzen Versuchsanordnung liegt. Namentlich die Schwefelsäurebestimmung und die Verfolgung ihres Verhältnisses zum Harnstoff- resp. Stickstoffgehalt war deswegen entbehrlich, ja überflüssig, weil durch die Wahl des physiologisch indifferenten Ammoniaksalzes der Vergleich des Harnstoffes mit der Ammoniakausscheidung allein vollkommen beweisend sein muss. Wenn die Ammoniakzahlen, deren Wichtigkeit von Feder mit Recht sehr hervorgehoben wird [1]), so vernehmlich sprechen wie hier, gilt um so mehr, was Salkowski [2]) richtig ausführt: Die Harnstoffvermehrung kann nur 2 Quellen haben, Eiweisszerfall oder zugeführten N. Bei der Annahme des Eiweisszerfalles bliebe das Verschwinden grosser N-Quantitäten, ferner die saure Reaction des Urins unerklärt. Somit kann man dem natürlichsten Schlusse nicht entgehen: der zugeführte Stickstoff ist in dem Plus der Harnstoffausscheidung wiederzuerkennen. Mit der Wahl des Salmiaks als Fütterungspräparat freilich wird der im Organismus des Hundes vorhandene Neutralisationsmechanismus mit seinen Complicationen

1) l. c. S. 291—294.
2) l. c. S. 26.

in den Versuch hineingezogen und eine erschwerende Erweiterung gesetzt, welche Nebenrücksichten erfordert und der Tabelle stets viel von ihrer Uebersichtlichkeit nimmt.

So hat Munck, welcher in seiner Arbeit die Probe für die von Schmiedeberg ausgesprochene physiologische Acidität des Salmiaks geliefert hat, eben wegen der Wahl des Salmiaks seinem Versuchshund neben Salmiak noch Alkali beibringen müssen. Die Reinheit des Versuchs wird dadurch wesentlich getrübt, denn um sicher zu gehen, dass zur Neutralisation der im Salmiak gegebenen Salzsäure genügend Alkali dargeboten war, war Munck genöthigt, einen Ueberschuss desselben bis zur starken Alkalescenz des Harns anzuwenden. Da nun einerseits nach Eintritt der Alkalescenz des Harns die ausgeschiedene Ammoniakmenge abnimmt, andererseits aber der Grad der Alkalescenz durch die Versuchsanordnung nicht nach Willkür eingerichtet werden kann, so lässt sich auch mit der Ammoniakzahl nicht unbedingt rechnen. Jedenfalls aber ist es gelungen, diesen corrigirten Salmiak in Harnstoff, wenigstens zur grösseren Hälfte, überzuführen und so auch mit dem complicirten Material die Thatsache zu beweisen, die schon vorher an einfacherem Material bewiesen war.

Ein Mangel, der meiner Versuchsanordnung vielleicht anhängt, die Nichtbeachtung der Faeces, kann, meine ich, durch Rückschluss von dem Verhältniss zwischen eingeführtem und im Harn wiedergefundenem Stickstoff auf die Faeces ausgeglichen werden. Ich habe schon oben bemerkt, dass dieselben ca. alle 4 Tage entleert wurden; sie hatten das Aussehen von Fleischkoth und boten nichts auffälliges dar. Der Umstand, dass sie nicht analysirt worden sind, beeinträchtigt die Beweiskraft meiner Untersuchungen nicht, weil die durch Ammoniakfütterung herbeigeführten Schwankungen des Harnstoffs eine zu gute Folie an der Constanz der Ammoniakausscheidung haben.

Aus der beifolgenden Tabelle, in der die Zahlenresultate von 48 Beobachtungstagen niedergelegt sind, lässt sich dreierlei ersehen: die Ammoniakausscheidung bei normaler Fütterung, die Ammoniakausscheidung bei Fütterung mit Alkalien, die Ammoniak- und Harnstoffausscheidung bei Fütterung mit Ammoniak.

Die normale Fütterung mit 500 Grm. Pferdefleisch, um die es sich bei unserem Versuchsthier handelt, ist eigentlich zugleich eine Fütterung mit Säure. Wenn wir aber auch an der Ammoniak entziehenden Wirkung des Fleisches nicht zweifeln können, ist es doch zu misslich, hier Zahlenwerthe mit einander in Beziehung zu setzen. Wir müssen uns damit begnügen, principiell die normale Fleischfütterung unter Säurefütterung zu rubriciren. Diese Auffassung erklärt dann gleich das Ansteigen der Ammoniakausscheidung beim

Nummer.	Datum.	Diät 500 Grm. Fleisch täglich.	Urin in C.-Ctm.	Ammoniak.	Ammoniak Tagesmittel	+ U	+ U Tagesmittel	+ U als N.
1	9/10. VI. 77.	Uebergang zur Fleischkost.	240	0,405 0,363	0,384	—	—	—
2—5 10/11.—13/14. VI. nicht untersucht.								
6	14/15. VI.		240	0,446	0,446	—	—	—
7	15/16. „	Nicht untersucht.	—	—	—	—	—	—
8	16/17. „		335	0,815 0,758	0,786	—	—	—
9	17/18. „		345	0,582 0,601	0,591	—	—	—
10	18/19. „		400	0,473 0,494	0,483	—	—	—
11	19/20. „		350	0,428 0,456	0,442	—	—	—
12	20/21. „		450	0,574 0,568	0,571	—	—	—
13	21/22. „	Nicht untersucht.	—	—	—	—	—	—
14	22/23. „		370	0,457 0,457	0,457	—	—	—
15	23/24. „		350	0,530 0,514	0,522	—	—	—
16	24/25. „		370	0,521 0,496	0,509	—	—	—
17	25/26. „	4,9 Na_2CO_3	400	0,329 0,319	0,324	—	—	—
18	26/27. „		365	0,507 0,461	0,484	—	—	—
19	27/28. „		340	0,484 0,488	0,486	—	—	—
20	28/29. „		310	0,474 0,474	0,474	—	—	—
21	29/30. „		380	0,540 0,530	0,535	—	—	—
22	30/1. VII.		310	0,503 0,531	0,517	—	—	—
23	1/2. „		310	0,453 0,428	0,440	—	—	—
24	2/3. „		360	0,531 (0,464)	0,531	—	—	—
25	3/4. „		350	0,549 0,563	0,556	—	—	—
26	4/5. „	1,51 Ammoniak.	395	0,577 0,562	0,569	—	—	—
27	5/6. „		375	0,503 0,523	0,513	—	—	—
28	6/7. „		380	0,581 0,596	0,588	—	—	—
					Normalmittel = 0,526			

Nummer.	Datum.	Diät 500 Grm. Fleisch täglich.	Urin in C.-Ctm.	Ammoniak.	Ammoniak Tagesmittel.	+U	+U Tagesmittel.	+U als N.
29	7/8. VII.	1,435 Ammoniak.	400	0,675 0,664	0,669	—	—	—
30	8/9. „		315	0,498 0,489	0,493	—	—	—
31	9/10. „		380	0,566 0,543	0,554	32,93 —	32,93	15,37
32	10/11. „		325	0,492 0,480	0,486	30,76 30,57	30,66	14,3
33	11/12. „	I. 5,92 Ammoniak = 4,875 N.	380	0,341 0,362 0,392	0,365	27,72 —	27,72	12,86
34	12/13. „		470	0,572 0,547	0,559	47,12 45,29	46,205	21,58
35	13/14. „		370	0,521 0,501	0,511	32,03 33,16	32,59	15,2
36	14/15. „	Nicht untersucht.	—	—	—	—	—	—
37	15/16. „		485	0,384 0,423	0,403	32,01 32,45	32,23	15,04
38	16/17. „		475	0,708 0,689 0,649	0,682	34,51 35,71	35,11	16,38
39	17/18. „	12,0 Na_2CO_3.	500	0,367 0,359	0,363	—	—	—
40	18/19. „		600	0,334 0,318	0,326	—	—	—
41	19/20. „		530	0,625 0,668	0,646	—	—	—
42	20/21. „		360	0,600 0,610	0,605	33,55 32,62	33,08	15,44
43	21/22. „	II. 5,92 Ammoniak = 4,875 N.	440	0,600 0,600	0,600	35,57 34,12	34,84	16,25
44	22/23. „		420	0,552 0,534	0,543	37,6 37,4	37,5	17,5
45	23/24. „		490	0,472 0,498	0,485	32,85 34,64	33,75	15,58
46	24/25. „		360	0,522 0,517	0,519	31,32 30,03	30,67	14,31
47	25/26. „		400	0,612 0,591	0,601	—	—	—
48	26/27. „	ca 8,676 Ammoniak.	420	0,507 0,495	0,500	36,51 36,63	36,57	17,06
					Normalmittel = 0,526		Normalmittel = 32,47	Normalmittel = 15,15

Beginn des Ueberganges von gemischter Kost zur Fleischkost. Weiterhin zeigen die Zahlen keine erhebliche Schwankung. Wenn man von der grossen Menge (0,786), die am 8. Tage ausgeschieden ist, absieht, so ist das normale Maximum 0,682, das normale Minimum

dem Filtriren verbrauchte ich bis zum Eintritt der Endreaction noch 0,18135 NaOH entsprechend 0,22216 H_2SO_4, woraus hervorgeht, dass der Säuregehalt der veraschten 50 Grm. Fleisch sich bemisst auf 0,06304 Grm. H_2SO_4.

$$\begin{array}{rcl} & & 0{,}4618 \ H_2SO_4 \\ 0{,}2502 \ NaOH & = & \underline{0{,}30274 \ H_2SO_4} \\ & & 0{,}15906 \ H_2SO_4 \\ 0{,}18135 \ NaOH & = & \underline{0{,}22216 \ H_2SO_4} \\ & - & 0{,}06304 \ H_2SO_4 \end{array}$$

Als Mittel aus beiden Portionen ergäbe sich die chemische Acidität von 100 Grm. Pferdefleisch = dem Aequivalent von 0,1116 Grm. H_2SO_4.

Noch eclatanter tritt die saure Beschaffenheit des Fleisches in der folgenden Tabelle hervor, welche mit Zugrundelegung einer Weber'schen, in Gorup-Besanez's Lehrb. der physiolog. Chemie. 3. Auflage S. 684 angeführten Aschenanalyse des Pferdefleisches aufgestellt ist.

Es sind nämlich nach Weber in 100 Theilen Asche:

Kali . .	39,4	entsprechend	22,94	Phosphorsäure
Natron .	4,86	„	3,969	„
Magnesia	3,88	„	6,336	„
Kalk . .	1,80	„	2,101	„
Eisenoxyd	1,0	„	1,346	„
Phosphorsäure	46,74		36,692	„
Schwefelsäure	0,30			
Chlornatrium	1,47			

Rechnet man die den Metalloxyden und Erden entsprechenden Phosphorsäureäquivalente, den Fall vollkommener Sättigung der Säure vorausgesetzt, zusammen, so beträgt die Summe dieser Aequivalente, 36,692, nur so viel als etwa $^3/_4$ des gesammten Gehaltes an Phosphorsäure. Es bleiben demnach von 46,74 nach Abzug von

$$\begin{array}{r} 36{,}692 \\ \hline 10{,}048 \end{array}$$

10,048 Theile ungesättigter Phosphorsäure disponibel, abgesehen von den freilich verschwindenden Mengen gleichfalls ungesättigt bleibender Schwefelsäure. Wenn man die 10,048 Theile von 100 Theilen Asche schlechtweg als 10 rechnet, so kommt der 10. Theil aller Asche auf disponible Phosphorsäure. Dieselbe macht also, wenn frisches Fleisch 1,2 pCt. Aschenbestandtheile enthält, 0,12 pCt. des letzteren aus und entspricht für das zweibasische Salz einer Acidität von 0,12 Grm. H_2SO_4.

Aehnlich dürften die Verhältnisse für die anderen Fleischsorten liegen, sowie für einen grossen Theil sonstiger Eiweissnahrung.

Die Abhängigkeit der Ammoniakausscheidung der Carnivoren von der Acidität der Zufuhrstoffe muss consequenterweise nach der entgegengesetzten Richtung offenbar werden, wenn man dem Organismus, z. B. des Hundes, statt Säuren fixe Alkalien zuführt. In diesem Fall bedürfte es nicht des Eintretens von Ammoniak für die Blutalkalien, es müsste also, falls genügende Mengen Alkali gegeben würden, die Ammoniakausscheidung auf 0 oder auf diejenige Quantität herabsinken, welche in der Nahrung selbst enthalten war oder keiner physiologischen Einwirkung unterlegen hat. Sollte ein Experiment hier entscheiden, so musste es darthun, dass zugleich mit dem Ersatz der sauren Nahrung durch alkalische die Ammoniakausscheidung eine negative Schwankung erleidet; und es gelang mir in der That, wie die unten folgende Tabelle ausweist, durch Einführung von kohlensaurem Natrium die Ammoniakausscheidung erheblich herabzudrücken, also zu zeigen, dass, wenn dem Organismus des Fleischfressers genügend fixe Alkalien dargeboten werden, das Ammoniak als Neutralisationsmittel vor jenen zurücktritt.

Ob etwa nach therapeutischem Gebrauch alkalischer Wässer oder nach vegetabilischer Nahrung, so weit sie alkalisch ist, menschlicher Harn auf Ammoniak untersucht worden, ist mir nicht bekannt.

Physiologisch präformirt erscheint das Experiment bei den Pflanzenfressern. Da die Pflanzensäuren, an welche die Alkalien ihrer Nahrung gebunden sind, wegen des Zerfalls im Organismus eine Säurewirkung nicht ausüben, so ist vegetabilische Nahrung alkalisch. Mit der alkalischen Nahrung trifft bei den Pflanzenfressern eine minimale Ammoniakausscheidung zusammen. Doch kann diese deswegen nicht als Folge der constanten Alkalizufuhr aufgefasst werden, weil es nach Walter's Untersuchungen eine charakteristische Eigenthümlichkeit der Pflanzenstoffe ist, kein oder in nicht genügender Menge der Neutralisation dienendes Ammoniak zu besitzen. Darum kann dasselbe im Urin — wie durch Säuren nicht gesteigert, so durch Alkalizufuhr nicht verringert oder durch constante Alkalizufuhr nicht auf niedrigen Werthen erhalten werden.

Die Rolle, welche das Ammoniak bei der Säureneutralisation spielt, lässt die Frage entstehen: ist vielleicht auch die Bildung des Ammoniaks im Organismus durch Zufuhr von Säuren bedingt? wird es nur gebildet, wenn der Organismus ein Transportmittel für die letzteren braucht? oder aber wird es auch sonst erzeugt? und wenn es normaliter entsteht, wo verbleibt es weiterhin?

Die von Schmiedeberg erwähnte Thatsache, dass bei Fütterung eines Hundes mit Ammoniak der Urin sauer, die Ammoniakausscheidung sich gleich geblieben war, hatte schon, bevor man Ammoniak als physiologisches Neutralisationsmittel kannte, dazu geführt, den aufgeworfenen Fragen von einer anderen Seite näher zu treten. Verschwunden konnte das Ammoniak nicht sein, es musste eine andere Form angenommen haben. Die Vermuthung lag nahe, dass es in Harnstoff übergegangen sei. Und wenn man diese Form ermittelte, lag es nicht ferner nahe, dann auch eine normal stattfindende Bildung und weiterhin gleiche Umwandlung desselben zu vermuthen? Die Function des Neutralisirens würde dann nur eine durch besondere Umstände bedingte, eine gelegentliche sein, welche für einen geringen Antheil des überhaupt gebildeten Ammoniaks an die Stelle der Harnstoffbildung träte. Die Resultate der v. Knieriem'schen Arbeit, welche das Verhalten des Ammoniaks bezüglich der Harnstoffbildung fast entschieden zu haben schien, waren aber, abgesehen von dem Einwande, welchen Salkowski wegen des Eiweisszerfalls macht[1]), durch die von Voit mitgetheilten Resultate der Feder'schen Untersuchungen wieder zweifelhaft geworden. Ausserdem hatte sich durch die Untersuchungen von Walter herausgegestellt, dass die gleichzeitige Zufuhr von Ammoniak und Salzsäure in Form von Salmiak keine sichere Aufklärung über diese Frage liefern könne. Wollte man also diese Seite der Ammoniakphysiologie klar stellen, so galt es den betreffenden Versuch noch einmal, aber nicht blos mit einer chemisch, sondern auch physiologisch nicht sauern Ammoniakverbindung anzustellen. Ich verfütterte daher an meinen Versuchshund kohlensaures Ammoniak und fand saure Reaction des Urins, keine oder nur geringe Steigerung der Ammoniakausscheidung, dafür aber Steigerung der Harnstoffausscheidung. Das Ammoniak war zum grössten Theil — durch Synthese mit Kohlensäure — zu Harnstoff geworden.

Der Versuchshund, welchen ich benutzte, der gleiche, an dem schon Walter seine Ammoniakbestimmungen ausgeführt hatte, war 11 Kilogramm schwer und wurde täglich mit 500 Grm. frischem Pferdefleisch gefüttert. Eine so grosse Stickstoffzufuhr musste zwar grosse Quantitäten Harnstoff und somit auch grosse Schwankungen in der Ausscheidung des Harnstoffs geben, hat aber den Vorzug, das Versuchsthier kräftig und normal zu erhalten, und wie Salkowski[2]) bereits hervorhebt, einen Eiweisszerfall bei Zufuhr von Ammoniaksalzen unwahrscheinlicher zu

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I. S. 8.

2) l. c. S. 53.

machen. Das Thier ertrug denn auch die Fütterung mit Ammoniumcarbonat meist gut und verschlang letzteres, in Fleischstücken eingehüllt, ohne Widerstreben.

Nachdem einige Zeit hindurch die normale Ammoniakmenge des Harns bestimmt worden war, erhielt der Hund am 25. Juni in $^1/_2$—1 stündigen Pausen von 12 Uhr Mittags bis Abend im ganzen 4,9 Grm. krystallinischen kohlensauren Natrons = 1,82 Na_2CO_3 = 0,788 Na_2, in Fleisch gehüllt. Der darnach spontan entleerte Urin war alkalisch, die letzten am 26. Juni Mittags 12 Uhr per Katheter entleerten Mengen sauer. Dies stimmt mit Munck's Beobachtungen [1]. — Eine stärkere Alkalifütterung von 12 Grm. krystallinischen kohlensauren Natrons fand statt am 17. und 18. Juli = 2,238 Grm. Na_2OC_3 = 0,96 Na_2 für jeden Versuchstag. Der Urin verhielt sich an beiden Tagen wieder wie oben, war aber in Summa leicht alkalisch, während er am 26. Juni in Summa neutral war. Der Urin des 40. Versuchstages fand sich, da das Thier in der Nacht vom 18. zum 19. in seinen Blechkäfig etwas diarrhoische Faeces entleert hatte, mit diesen vermischt, wurde aber filtrirt und untersucht. Weitere Störungen im Befinden des Thieres wurden nicht bemerkt.

Fütterungen mit Ammoniak haben in der Reihe von 48 Beobachtungstagen im ganzen 5 mal stattgefunden. Aus den mehrfach angeführten Gründen wurde dazu kohlensaures Ammoniak benutzt. Da die Zusammensetzung desselben keine constante ist, wurde der Gehalt eines käuflichen reinen Präparates vor der Application durch Titriren bestimmt. Am 4. Juli erhielt der Hund im Laufe des Nachmittags 5 Grm. Amm. carb. mit einem Gehalt von 1,51 Ammoniak, eingehüllt in Fleisch, und vertrug diese Dosis ohne weitere Störung, ausser etwas dünnem Stuhlgang am 6.

Am 7. wieder 5 Grm. Amm. carb. mit 1,435 Ammoniak.

Da der Hund durchaus nichts krankhaftes zeigte, ging ich noch energischer vor und applicirte am 11. Juli Nachmittags und 12. Juli Vormittags im ganzen 10 Grm. Amm. carb. = 2,96 Ammoniak in dreistündigen Pausen; am 12. Nachmittags von 1 bis 5 Uhr abermals 10 Grm. Amm. carb. = 2,96 Ammoniak, in 24 + 5 Stunden also in Summa 20 Grm. = 5,92 Ammoniak. Selbst darnach büsste das Thier nichts von seiner Munterkeit und Fresslust ein. Dabei entleerte es stets sauren Urin. Am 15. hatte es etwas Erbrechen, frass aber die erbrochenen Massen sofort wieder auf und zeigte keine andere Spur von Uebelbefinden.

---

1) Virchow's Archiv. Bd. 71. S. 504.

In einer 4. Fütterung am 21. Juli Nachmittags verschluckte der Hund wieder 10 Grm. Amm. carb. = 2,96 Ammoniak in 5 Stunden, am 22. desgleichen in 1 1/2 Stunden.

Es erfolgte keine Trübung seines Befindens, so dass ich, um die Grenzen kennen zu lernen, bis zu welchen ich ihm das Präparat geben könne, am 26. von einer abgewogenen Menge von 50 Grm. bis zum 27. Mittags mehr als 2/3 einführte. Der Urin dieses Fütterungstages ist der letzte der ganzen Serie. Denn als ich ihn am Nachmittag des 27. noch etwa 10 Grm. hatte schlucken lassen, trat Abends starkes Erbrechen, Appetitlosigkeit und Durchfall ein. (Der nicht mehr verfütterte Rest der 50 Grm. betrug 7 Grm.). Auch war der Urin mit dem Erbrochenen verunreinigt. Deshalb unterblieben weitere Bestimmungen. Der Urin des letzten Untersuchungstages war sauer. Ich will nicht unterlassen, hinzuzufügen, dass der Hund am darauf folgenden Tage wieder vollkommen munter und hungrig war.

Den grössten Theil der Untersuchungszeit brachte er in einem Urinkäfig zu. Die Fäces entleerte er meistens in den Zeiten, wo er zur Fütterung oder zum Katheterisiren herausgelassen wurde, und zwar circa alle 4 Tage, nur selten in den Käfig, und dann beeinträchtigten sie nicht die Genauigkeit der Urinsammlung, weil sie von nur geringer Masse und von fester Consistenz waren. Wasser wurde ihm beliebig viel gegeben, wenn er es zu bedürfen schien.

Die 24stündige Urinmenge erhielt ich unverkürzt, indem ich ihm täglich (um 12 Uhr Mittags) die Blase mit dem Katheter vollständig entleerte und damit das Tagesquantum completirte und abschloss. —

Die Ammoniakbestimmungen, wie sie in der nachfolgenden Tabelle verzeichnet sind, wurden sämmtlich nach der Schmiedeberg'schen Methode ausgeführt. Munck[1]) will zwar keine Unregelmässigkeiten und Schwierigkeiten bei der Anwendung der Schlösing'schen Methode auf Hundeurin gefunden haben; indess nach den von Walter gemachten Erfahrungen schien es gerathen, die zwar umständlichere, aber auch um so exactere Methode von Schmiedeberg zu wählen. Dieselbe hat sich im Laufe der Untersuchung als sehr zuverlässig bewährt.

Die Grenzen der sehr geringen nothwendigen Fehler, welche ihr anhaften, konnten durch Verdünnung der Titrirflüssigkeiten auf einen höheren Grad, als Walter ihn gehabt hatte, noch weiter eingeschränkt werden, und es ergibt sich für den mehrfach eingetretenen Fall, dass beide Parallelbestimmungen identisch ausfallen, die Möglichkeit eines Fehlens seitens der Schwefelsäure (von 0,02485 H_2SO_4 pro C.-Ctm.)

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. II. S. 35.

$$= 0{,}02485 \times 0{,}05 \times \frac{500}{20} \cdot \frac{34}{98} = 0{,}0108 \text{ Ammoniak pro die,}$$

seitens der Natronlauge (von 0,01251 pro C.-Ctm.)

$$= 0{,}01251 \times 0{,}05 \times \frac{500}{20} \cdot \frac{17}{40} = 0{,}00663 \text{ Ammoniak pro die.}$$

Dabei steht die hier als Mittel angenommene tägliche Urinmenge von 500 C.-Ctm. noch über dem Durchschnitt. Vom 33. Tage wurde eine neue Säure, vom 38. auch eine neue Lauge zum Titriren benutzt. Es gestalten sich die nothwendigen Fehler

für die Säure (von 0,02297 pro C.-Ctm.)

$$= 0{,}02297 \times 0{,}05 \times \frac{500}{20} \times \frac{34}{98} = 0{,}0099 \text{ Ammoniak pro die,}$$

für die Lauge (von 0,01273 pro C.-Ctm.)

$$= 0{,}01273 \times 0{,}05 \times \frac{500}{20} \times \frac{17}{40} = 0{,}00675 \text{ Ammoniak pro die.}$$

Diese Fehler sind so gering, dass sie kaum über 2 pCt. des Tagesquantums hinausgehen, resp. diesen Procentsatz nicht erreichen.

Die Parallelbestimmungen weichen in ihren Resultaten nur sehr wenig von einander ab. Unter 41 Doppelbestimmungen besteht 9 mal keine Differenz oder eine solche von Milligrammen, 24 mal eine Differenz bis unter 0,03, 8 mal über 0,03 bis höchstens 0,05 Grm. Am 24. Tage (23. Juli) bestände eine Differenz von 0,067; doch wurde schon während der Ausführung der Bestimmung wegen eines wahrscheinlich erfolgten Verlustes auf ein geringeres Resultat seitens der einen Portion gerechnet, daher die eingeklammerte Zahl 0,464 bei der Feststellung des Mittels nicht hinzugenommen ist. Die mittlere Differenz beträgt 0,021, also ca. 4 pCt. des Gesammtammoniakmittels. Die relative Genauigkeit der Methode ist darnach in die Augen springend.

Um die absolute kennen zu lernen, bestimmte ich das Ammoniak in mehrfachen Proben einer Salmiaklösung von bekanntem Gehalt. Ich nahm dazu von einer 1,623 pCt. Salmiaklösung (mit 0,516 pCt. Ammoniak), 10 C.-Ctm. mit 0,0516 Ammoniak, d. i. etwa so viel als dem Ammoniakgehalt von gegen 40 C.-Ctm. Hundeharn entspricht, verdünnte auf 20 C.-Ctm., versetzte mit einer genau gemessenen Menge überschüssiger titrirter Natronlauge, erwärmte, bis alles Ammoniak entwichen war und bestimmte den Rest des Natrons durch Titriren mit Schwefelsäure.

Die Versuche sind in folgender Tabelle (S. 134) geordnet.

Darnach erscheint die Methode von grosser Exaktheit und auch geeignet, die absolute Menge von Ammoniak mit Sicherheit zu bestimmen.

Zur Untersuchung des normalen menschlichen Urins ist sie in gleicher Weise brauchbar. Selbst bei mässigem Eiweissgehalt gibt sie gute Resultate; bei eiweissreichem Urin wird die Reduction des Ammoniumplatinchlorids, welches sich in Albumen einhüllt, sehr verlangsamt resp. gehindert und am Ende der Bestimmung fällt das Resultat leicht um 33 pCt. zu klein aus.

	C.-Ctm. 1,623 proc. Salmiaklösung.	C.-Ctm. der H_2SO_4 (pro C.-Ctm. = 0,01385) mit der entspr. Zahl C.-Ctm. Na-Lauge.	C.-Ctm. der verbrauchten Na-Lauge (pro C.-Ctm. = 0,009119).	NaOH Grm. aus dem sich die äquival. Menge Ammoniak berechnet.	Ammoniak gefunden.	Ammoniak berechnet.	Minus.	Durch Multiplication mit 25 auf 500 C.-Ctm. reducirt: Ammoniak gefunden.	Ammoniak berechnet.	Minus. direct.	Minus. in pCt. vom Tagesquantum.
1	10	10 entspr. 13,86	1,1	0,116	0,04945	0,0516	0,002	1,236	1,290	0,6	5
2	10	10 entspr. 13,86	1,4	0,1136	0,04828	0,0516	0,003	1,207	do.	0,083	6,45
3	10	22 entspr. 30,50	17,65	0,117	0,0498	0,0516	0,0018	1,245	do.	0,045	2,8
4	10	13 entspr. 18,0	5,3	0,1158	0,0492	0,0516	0,0024	1,230	do.	0,06	4,6
					0,04918		0,00242	1,229		0,063	4,71

Ich kehre zu meiner Versuchsanordnung zurück.

Der Harnstoff ist nach der Bunsen-Bunge'schen Methode bestimmt worden. Im Gegensatz zu den anderen Untersuchern habe ich mich zur Entscheidung der vorliegenden Frage auf die Harnstoff- neben der Ammoniakbestimmung beschränkt, glaube aber, dass hierin kein Mangel, sondern eine grosse Vereinfachung der ganzen Versuchsanordnung liegt. Namentlich die Schwefelsäurebestimmung und die Verfolgung ihres Verhältnisses zum Harnstoff- resp. Stickstoffgehalt war deswegen entbehrlich, ja überflüssig, weil durch die Wahl des physiologisch indifferenten Ammoniaksalzes der Vergleich des Harnstoffes mit der Ammoniakausscheidung allein vollkommen beweisend sein muss. Wenn die Ammoniakzahlen, deren Wichtigkeit von Feder mit Recht sehr hervorgehoben wird[1]), so vernehmlich sprechen wie hier, gilt um so mehr, was Salkowski[2]) richtig ausführt: Die Harnstoffvermehrung kann nur 2 Quellen haben, Eiweisszerfall oder zugeführten N. Bei der Annahme des Eiweisszerfalles bliebe das Verschwinden grosser N-Quantitäten, ferner die saure Reaction des Urins unerklärt. Somit kann man dem natürlichsten Schlusse nicht entgehen: der zugeführte Stickstoff ist in dem Plus der Harnstoffausscheidung wiederzuerkennen. Mit der Wahl des Salmiaks als Fütterungspräparat freilich wird der im Organismus des Hundes vorhandene Neutralisationsmechanismus mit seinen Complicationen

1) l. c. S. 291—294.
2) l. c. S. 26.

in den Versuch hineingezogen und eine erschwerende Erweiterung gesetzt, welche Nebenrücksichten erfordert und der Tabelle stets viel von ihrer Uebersichtlichkeit nimmt.

So hat Munck, welcher in seiner Arbeit die Probe für die von Schmiedeberg ausgesprochene physiologische Acidität des Salmiaks geliefert hat, eben wegen der Wahl des Salmiaks seinem Versuchshund neben Salmiak noch Alkali beibringen müssen. Die Reinheit des Versuchs wird dadurch wesentlich getrübt, denn um sicher zu gehen, dass zur Neutralisation der im Salmiak gegebenen Salzsäure genügend Alkali dargeboten war, war Munck genöthigt, einen Ueberschuss desselben bis zur starken Alkalescenz des Harns anzuwenden. Da nun einerseits nach Eintritt der Alkalescenz des Harns die ausgeschiedene Ammoniakmenge abnimmt, andererseits aber der Grad der Alkalescenz durch die Versuchsanordnung nicht nach Willkür eingerichtet werden kann, so lässt sich auch mit der Ammoniakzahl nicht unbedingt rechnen. Jedenfalls aber ist es gelungen, diesen corrigirten Salmiak in Harnstoff, wenigstens zur grösseren Hälfte, überzuführen und so auch mit dem complicirten Material die Thatsache zu beweisen, die schon vorher an einfacherem Material bewiesen war.

Ein Mangel, der meiner Versuchsanordnung vielleicht anhängt, die Nichtbeachtung der Faeces, kann, meine ich, durch Rückschluss von dem Verhältniss zwischen eingeführtem und im Harn wiedergefundenem Stickstoff auf die Faeces ausgeglichen werden. Ich habe schon oben bemerkt, dass dieselben ca. alle 4 Tage entleert wurden; sie hatten das Aussehen von Fleischkoth und boten nichts auffälliges dar. Der Umstand, dass sie nicht analysirt worden sind, beeinträchtigt die Beweiskraft meiner Untersuchungen nicht, weil die durch Ammoniakfütterung herbeigeführten Schwankungen des Harnstoffs eine zu gute Folie an der Constanz der Ammoniakausscheidung haben.

Aus der beifolgenden Tabelle, in der die Zahlenresultate von 48 Beobachtungstagen niedergelegt sind, lässt sich dreierlei ersehen: die Ammoniakausscheidung bei normaler Fütterung, die Ammoniakausscheidung bei Fütterung mit Alkalien, die Ammoniak- und Harnstoffausscheidung bei Fütterung mit Ammoniak.

Die normale Fütterung mit 500 Grm. Pferdefleisch, um die es sich bei unserem Versuchsthier handelt, ist eigentlich zugleich eine Fütterung mit Säure. Wenn wir aber auch an der Ammoniak entziehenden Wirkung des Fleisches nicht zweifeln können, ist es doch zu misslich, hier Zahlenwerthe mit einander in Beziehung zu setzen. Wir müssen uns damit begnügen, principiell die normale Fleischfütterung unter Säurefütterung zu rubriciren. Diese Auffassung erklärt dann gleich das Ansteigen der Ammoniakausscheidung beim

Nummer.	Datum.	Diät 500 Grm. Fleisch täglich.	Urin in C.-Ctm.	Ammoniak.	Ammoniak Tagesmittel	$\overset{+}{U}$	$\overset{+}{U}$ Tagesmittel.	$\overset{+}{U}$ als N.
1	9/10. VI. 77.	Uebergang zur Fleischkost.	240	0,405 0,363	0,384	—	—	—
2—5	10/11.—13/14. VI. nicht untersucht.							
6	14/15. VI.		240	0,446	0,446	—	—	—
7	15/16. „	Nicht untersucht.	—	—	—	—	—	—
8	16/17. „		335	0,815 0,758	0,786	—	—	—
9	17/18. „		345	0,582 0,601	0,591	—	—	—
10	18/19. „		400	0,473 0,494	0,483	—	—	—
11	19/20. „		350	0,428 0,456	0,442	—	—	—
12	20/21. „		450	0,574 0,568	0,571	—	—	—
13	21/22. „	Nicht untersucht.	—	—	—	—	—	—
14	22/23. „		370	0,457 0,457	0,457	—	—	—
15	23/24. „		350	0,530 0,514	0,522	—	—	—
16	24/25. „		370	0,521 0,496	0,509	—	—	—
17	25/26. „	4,9 Na_2CO_3	400	0,329 0,319	0,324	—	—	—
18	26/27. „		365	0,507 0,461	0,484	—	—	—
19	27/28. „		340	0,484 0,488	0,486	—	—	—
20	28/29. „		310	0,474 0,474	0,474	—	—	—
21	29/30. „		380	0,540 0,530	0,535	—	—	—
22	30/1. VII.		310	0,503 0,531	0,517	—	—	—
23	1/2. „		310	0,453 0,428	0,440	—	—	—
24	2/3. „		360	0,531 (0,464)	0,531	—	—	—
25	3/4. „		350	0,549 0,563	0,556	—	—	—
26	4/5. „	1,51 Ammoniak.	395	0,577 0,562	0,569	—	—	—
27	5/6. „		375	0,503 0,523	0,513	—	—	—
28	6/7. „		380	0,581 0,596	0,588	—	—	—
					Normalmittel = 0,526			

Nummer:	Datum.	Diät 500 Grm. Fleisch täglich.	Urin in C.-Ctm.	Ammoniak.	Ammoniak Tagesmittel.	+ U	+ U Tagesmittel.	+ U als N.
29	7/8. VII.	1,435 Ammoniak.	400	0,675 0,664	0,669	—	—	—
30	8/9. „		315	0,498 0,489	0,493	—	—	—
31	9/10. „		380	0,566 0,543	0,554	32,93 —	32,93	15,37
32	10/11. „		325	0,492 0,480	0,486	30,76 30,57	30,66	14,3
33	11/12. „	I. 5,92 Ammoniak = 4,875 N.	380	0,341 0,362 0,392	0,365	27,72 —	27,72	12,86
34	12/13. „		470	0,572 0,547	0,559	47,12 45,29	46,205	21,58
35	13/14. „		370	0,521 0,501	0,511	32,03 33,16	32,59	15,2
36	14/15. „	Nicht untersucht.	—	—	—	—	—	—
37	15/16. „		485	0,384 0,423	0,403	32,01 32,45	32,23	15,04
38	16/17. „		475	0,708 0,689 0,649	0,682	34,51 35,71	35,11	16,38
39	17/18. „	12,0 Na_2CO_3.	500	0,367 0,359	0,363	—	—	—
40	18/19. „		600	0,334 0,318	0,326	—	—	—
41	19/20. „		530	0,625 0,668	0,646	—	—	—
42	20/21. „		360	0,600 0,610	0,605	33,55 32,62	33,08	15,44
43	21/22. „	II. 5,92 Ammoniak = 4,875 N.	440	0,600 0,600	0,600	35,57 34,12	34,84	16,25
44	22/23. „		420	0,552 0,534	0,543	37,6 37,4	37,5	17,5
45	23/24. „		490	0,472 0,498	0,485	32,85 34,64	33,75	15,58
46	24/25. „		360	0,522 0,517	0,519	31,32 30,03	30,67	14,31
47	25/26. „		400	0,612 0,591	0,601	—	—	—
48	26/27. „	ca 8,676 Ammoniak.	420	0,507 0,495	0,500	36,51 36,63	36,57	17,06
					Normalmittel = 0,526		Normalmittel = 32,47	Normalmittel = 15,15

Beginn des Ueberganges von gemischter Kost zur Fleischkost. Weiterhin zeigen die Zahlen keine erhebliche Schwankung. Wenn man von der grossen Menge (0,786), die am 8. Tage ausgeschieden ist, absieht, so ist das normale Maximum 0,682, das normale Minimum

0,403. Im allgemeinen aber entfernen sich die Zahlen wenig von dem Gesammtdurchschnitt der 31 Normaltage 0,526. Dies ist am leichtesten ersichtlich, wenn die Mittel von 3 tägigen Normalperioden mit einander verglichen werden. Die 3 tägigen Mittel sind:

0,607, 0,498, 0,496, 0,481, 0,509, 0,511, 0,532, 0,535.

Mit Ausnahme des ersten Mittels, in welchem die erwähnte hohe Zahl 0,786 maassgebend ist, tritt keines erheblich aus der Linie heraus.

Der Unterschied zwischen Walter's Zahlen, die aus Untersuchungen an demselben Hunde gewonnen sind, und den meinigen ist nicht wesentlich. Ich finde dort als Mittel von 4 Normaltagen 0,574, als Mittel der 4 zwischen und nach der Säurefütterung liegenden Normaltage 0,62 und als normales Gesammtmittel 0,587, also einen etwas höheren Werth, als ihn meine Bestimmungen ergeben.

Immer aber sind die Schwankungen gering, so auch bei den von Salkowski und Munck mitgetheilten Zahlen, obschon diese, wohl wegen der Schlösing'schen Methode, höhere Werthe repräsentiren.

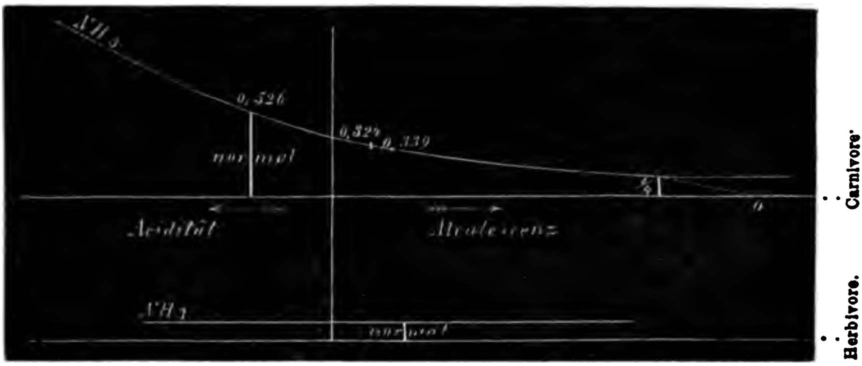
Gegen die Normalzahlen der täglichen Ammoniakausscheidung heben sich merklich diejenigen ab, welche die Tage der Alkalifütterung bezeichnen, die des 17. Versuchstages mit 0,324 und des 39. und 40. Versuchstages mit 0,363 und 0,326, Mittel 0,339.

Wenn wir diese Werthe mit denen der Nachbartage und den umfassenderen Mittelzahlen vergleichen, so beträgt 0,324 ca. $^5/_8$ vom normalen Gesammtdurchschnitt 0,526, zwischen $^1/_2$ und $^2/_3$ vom Durchschnitt der 10 Normaltage, welche der Alkalizufuhr vorangingen, ingleichen zwischen $^1/_2$ und $^2/_3$ vom Durchschnitt der 8 darauf folgenden Normaltage, nicht voll $^2/_3$ vom vorangehenden 3 tägigen Mittel u. s. w., ähnlich 0,339. Die Ammoniaksumme der 3 Alkalitage verhält sich zum 3 fachen Normalmittel wie ungefähr 2 : 3.

Damit ist erwiesen, dass jede Schwankung in der physiologisch wirksamen Reaction der Zufuhrstoffe — wie nach der Seite der Acidität (Walter), so nach der Seite der Alkalescenz von einer entsprechenden Schwankung der Ammoniakausscheidung begleitet ist, und nach Maassgabe des beigezeichneten Schemas (S. 139) nicht blos nach der Seite, sondern überhaupt nur in der Richtung der Acidität und Alkalescenz.

Zunächst handelt es sich nur noch um den Organismus des Hundes. Bei Säurezufuhr tritt das Ammoniak vikariirend als Neutralisationsmittel für die dem Körper unentbehrlichen fixen Alkalien ein, ist also im Urin vermehrt, desgleichen bei normaler saurer Nahrung (vgl. die Ordinate). Bei Abnahme der Säure und Zunahme der Alkalescenz muss schliesslich ein Punkt gedacht werden, wo das

Ammoniak soweit es nicht in der Nahrung enthalten war, aus dem Urin verschwindet (*o*). Es scheint eine grosse Menge Alkali dazu zu gehören (daher das langsamere Abfallen der Ammoniakcurve auf der Seite der Alkalescenz), damit im Körper die Nahrung wirklich wie eine alkalische wirksam ist, d. h. ihn „ohne“ Ammoniakentziehung passiren kann. „Ohne“ ist cum grano salis zu verstehen, denn zum



vollkommenen Verschwinden hat man das Ammoniak noch nicht bringen können, obschon die von Munck[1]) für 8 Stunden Alkaliwirkung angegebene niedrigste Ammoniakausscheidung von 0,084, auf 24 Stunden berechnet: 0,25, einer Verminderung auf fast den 4. Theil gleichkommt (Ordinate $^1/_4$). Innerhalb gewisser Grenzen lässt sich also eine Beeinflussung der Ammoniakausscheidung durch die Reactionsschwankungen der Nahrung nicht verkennen.

Wie verhält es sich mit dem Ammoniak der Kaninchen? Da dasselbe in der Norm nur in geringen Mengen im Harn enthalten ist, da ferner die Thiere eine alkalische Nahrung haben, so liegt es nahe, die Geringfügigkeit ihrer Ammoniakausscheidung auf die constante Alkalizufuhr als Ursache zu beziehen. Salkowski und Munck[2]) haben, von dieser Auffassung ausgehend, ihre Alkalescenzversuche am Hunde gemacht. Sie wollen beweisen, dass (S. 501) „die geringe Ammoniakausscheidung der Pflanzenfresser einfach bedingt sei durch die Aufnahme einer rein vegetabilischen Nahrung und die damit zusammenhängende Entleerung alkalischen Harnes“, und sagen (S. 506 und 507) nach Maassgabe ihrer Versuche, „es hat wohl den höchsten Grad von Wahrscheinlichkeit die Auffassung für sich, dass die Verminderung der (absoluten wie relativen) Grösse der Ammoniakaus-

1) Virchow's Archiv. Bd. 71. S. 504.
2) Ebenda S. 500 ff.

scheidung auf die Alkalescenz des Harnes zurückzuführen ist, oder mit anderen Worten auf die im Organismus entweder normal vorhandenen oder künstlich gesetzten Bedingungen, von denen die Entleerung alkalischen Harnes abhängt". Hiergegen ist zweierlei einzuwenden:

1) Dass es zunächst die Alkalescenz nicht ist, beweist die von Salkowski selbst gemachte Erfahrung, dass auch in saurem Kaninchenharn nur Spuren von Ammoniak gefunden werden. Wenn man aber besondere im Organismus gegebene Bedingungen oder das, was Salkowski in der Arbeit über Alkalientziehung „chemische Organisation" nennt, zur Erklärung dieser Erscheinung heranzieht, so braucht daneben nicht noch Alkalescenz des Harnes resp. vegetabilische Nahrung als Ursache der geringen Ammoniakausscheidung angenommen zu werden. Was ist aber in diesem Falle genauer unter der chemischen Organisation der Pflanzenfresser und der Fleischfresser zu verstehen? Doch wohl nur das, was Walter ausgeführt hat, dass die Carnivoren Säure vertragen, weil sie Ammoniak disponibel haben — dass die Herbivoren keine Säure vertragen, weil ihnen kein Ammoniak zur Neutralisation zur Verfügung steht, sie daher die Alkalien des Blutes zu ihrem Schaden abgeben müssen. Wenn also ein Kaninchen keinen Neutralisationsmechanismus hat [1], so kann auch nicht davon die Rede sein, dass er durch Alkali oder vegetabilische Nahrung ausgeschaltet wird; wenn es über kein neutralisirendes Ammoniak verfügt, kann auch nicht davon die Rede sein, dass auf dieses nicht existirende Ding durch alkalische Nahrung ein verringernder resp. anhaltend verringernder Einfluss ausgeübt wird. Wir sehen, dass der Begriff der chemischen Organisation des Kaninchens ein rein negativer ist, der Mangel einer Function, die dem Fleischfresser zukommt. Ich meine also, beim Kaninchen kommt, was wir durch Salkowski und Walter wissen, allein die chemische Organisation in Betracht, dass es nämlich kein disponibles Ammoniak hat. Dies ist der alleinige Grund für die Geringfügigkeit der Ammoniakmengen des Urins. Dass daneben die Nahrung eine solche ist, welche im Organismus des Hundes Ammoniakverminderung im Urin herbeiführen würde, kann die schon entschiedene Frage nicht mehr tangiren.

2) Die für den Hund von Salkowski und Munck gefundene Thatsache, dass Zufuhr von fixem Alkali die Ammoniakausscheidung

1) In gewissem Sinne haben auch die Pflanzenfresser eine Neutralisationsvorrichtung, aber eine, deren Wirksamkeit dem Organismus leicht deletär wird, das sind ihre fixen Alkalien.

vermindert, ist zweifellos richtig. Ich habe dieselbe durch meine Versuche unabhängig von Salkowski und Munck bestätigt. Indess darf bezüglich der Wirkung von Alkali nicht vom Hund auf den Herbivoren geschlossen werden. Beim Hunde liegen die Verhältnisse eben wesentlich anders. Hier hat das Ammoniak nicht blos harnstoffbildende, sondern auch neutralisirende Function. Hier besteht ausser der Abhängigkeit der Ammoniakausscheidung von der chemischen Organisation, noch eine solche von der Reactionsschwankung der Nahrung.

Gegen das Wort „Alkalescenz" habe ich Bedenken. Es gehört sich hier eine Vox media, denn es handelt sich nicht um Alkalescenz allein, ebensowenig um Acidität allein, sondern überhaupt um Reactionsschwankungen der Nahrung und damit des Urins, gleichviel ob dieselben die neutrale Linie passiren oder nicht. Der Urin darf noch gar nicht alkalisch reagiren, sondern nur eine Schwankung in Richtung der Alkalescenz erleiden, vielleicht z. B. neutral werden, und dennoch bewirkt das zugeführte Alkali schon eine negative Schwankung der Ammoniakausscheidung. An dem oben gegebenen Schema lässt sich das dadurch erläutern, dass man sich die Ordinate, welche die Höhe des normalen Ammoniakquantums darstellt und für den Carnivoren auf Seite der Acidität steht, nur nach links oder rechts verschoben zu denken braucht, um eine Veränderung ihrer Höhe eintreten zu sehen. Aus der Tabelle fällt z. B. die erste Alkalifütterung am 17. Tage, deren Gesammturin neutral war, unter diese Kategorie. Aehnliches ergibt sich aus der von Salkowski und Munck [1]) aufgestellten Tabelle. Die beiden Zahlen, welche die Ammoniakausscheidung im 16stündigen neutralen Nachtharn repräsentiren, 0,412 und 0,384, bleiben, auf eine Zeit von 24 Stunden umgerechnet = 0,618 und 0,576, doch noch weit unter dem Normaldurchschnitt 0,883 und verhalten sich dazu ganz gleich, wie die von mir gefundenen Alkaliwerthe des Ammoniaks sich zum Normalmittel verhalten, d. i. wie 2 : 3. —

Es bleibt noch übrig, den Einfluss der Ammoniakfütterung zu besprechen, wie er sich in den Zahlen der Tabelle darstellt. Nach Maassgabe derselben erstreckt er sich nun gar nicht oder fast gar nicht auf die Ausscheidung des Ammoniaks, sondern allein auf die des Harnstoffes. Weder wenn man die einzelnen 5 Fütterungen, noch wenn man die gesammte Ammoniakfütterung in Bausch und Bogen betrachtet, ist eine hervortretende Ammoniakvermehrung zu constatiren. Damit stellt sich das kohlensaure Ammoniak in den vortheilhaftesten Gegensatz zu dem bisher unvermeidlichen Salmiak, der auch selbst bei der Munck'schen Versuchsanordnung die Ammoniakausscheidung auf das Doppelte, ja Dreifache zu steigern nicht ver-

1) l. c. S. 504.

fehlt. Man vergleiche nur einmal die Normalwerthe meiner Tabelle mit denen, welche bei Ammoniakzufuhr auftreten. Der Unterschied ist ein so minimaler, dass es nicht einmal nöthig wird, mich bei jeder einzelnen Ammoniakfütterung durch Vergleichungen aufzuhalten. Ich greife den Fall der deutlichsten Ammoniaksteigerung heraus, den Versuchstag 29. Hier bewirkt die Zufuhr von 1,435 Ammoniak in Form der anderthalbfach kohlensauren Verbindung eine Entfernung der Ammoniakausscheidung um 0,158 vom Mittel der ersten 18 Tage, welche überhaupt vor der Ammoniakfütterung liegen, das ist Vermehrung um etwa 1/10 der zugeführten Quantität; übrigens mache ich darauf aufmerksam, dass an den Normaltagen vereinzelt noch höhere Werthe vorkommen als 0,669. Andererseits ist z. B. im Versuchstag 48, an welchem mehr als 8 Grm. Ammoniak zugeführt wurden, nichts in den Urin übergegangen, denn die Ammoniakausscheidung dieses Tages steht sogar unter dem normalen Mittel. Feder hat die Erfahrung gemacht, dass bei Salmiakzufuhr noch an den folgenden Tagen eine nachträgliche Mehrausscheidung eintritt, und so möchte man hier einwenden, dass der Versuchstag 48, da bei ihm die Reihe abbricht, keinen stringenten Beweis liefert. Da verweise ich denn auf den Versuchstag 33 und 34. Am ersteren steht trotz Ammoniakzufuhr die Ausscheidung unter dem Normalmittel, ohne dass trotzdem am folgenden oder nächstfolgenden eine Nachwirkung erschiene.

Bei einer zusammenfassenden Betrachtung wird das Verhältniss zwischen zugeführtem und ausgeschiedenem Ammoniak noch deutlicher.

Durchschnitt der 7 Ammoniaktage 0,544
Durchschnitt von 31 Normaltagen 0,526
0,018 $\times$ 7 = 0,126 Gesammtüberschuss von Ammoniak. Von den in Summa eingeführten 14,785 Grm. Ammoniak, wobei schon von den 8,7 Grm. des 48. Versuchstages abstrahirt wird, findet sich also noch nicht der 100. Theil als Ammoniak im Harn wieder.

„Es könnte sich aber die Ausscheidung des Ammoniak durch die unter die Normaltage verstreuten Fütterungen etwas gesteigert haben. Da finden sich z. B. mehrere das Normalmittel überschreitende Zahlen gerade in der letzteren Hälfte der Liste, zwischen den Ammoniaktagen.“ Freilich — dieselben fallen darum leichter ins Auge, weil sie sich um die durch Alkali herabgedrückten Ammoniakzahlen des 39. und 40. Versuchstages gruppiren, stehen aber sonst durch Untermittelwerthe von den Tagen getrennt, unter deren Einfluss sie ihre Höhe erreicht haben müssten. Deutlicher scheint sich eine im

weiteren Verlauf der Versuchstage eintretende Steigerung der Ammoniakausscheidung in der Reihe der dreitägigen Mittelwerthe zu markiren (vgl. oben). Doch lässt sich auch solchem Einwand durch Entgegenkommen am leichtesten begegnen und zeigen, dass auch diese Mengen relativ sehr gering sind:

Ich nehme das Mittel der 18 Normaltage, welche überhaupt vor jeder Ammoniakfütterung liegen = 0,511, ferner das Mittel der folgenden 20 Tage, innerhalb deren die Ammoniaktage liegen (diese incl.) = 0,5445, und gewinne in der Differenz 0,0335 das Mittel einer mit dem 26. Versuchstage eintretenden geringen Ammoniaksteigerung, mit 20 multiplicirt den Gesammtüberschuss an Ammoniak im Urin für die ganze Ammoniakzeit = 0,67. Das wäre noch nicht einmal der 20., mithin ein kaum in Betracht kommender Theil des zugeführten Quantums, dessen übrige $^{19}/_{20}$ stel also zunächst verschwunden sind.

Mit Hülfe der Harnstoffbestimmungen lässt sich dann auch die verschwundene Ammoniakmenge leicht ermitteln, wenigstens zum grössten Theile.

Noch vor dem Vergleich der normalen und der künstlich gesteigerten Harnstoffwerthe fällt die absolute Höhe der normalen Ausscheidung auf. Als Mittel aus 7 Normaltagen habe ich 32,47 Grm. $\overset{+}{U}$ = 15,15 N berechnet. Der Hund wurde aber mit 500 Grm. Fleisch täglich gefüttert und erhält darin (nach Voit-Pettenkofer) 17 Grm. N, also 3,4 pCt. Nach anderen Autoren schwankt der N-Gehalt des Pferdefleisches beträchtlich, nach Siewert zwischen 2,14—5,17 pCt. Nowak[1]) gibt den N-Gehalt des Pferdefleisches auf 3,5—3,9, also noch höher wie Voit an.

Trotz der grossen Harnstoffquantität sind die Schwankungen nicht besonders störend. Am 33. Versuchstage allerdings sinkt plötzlich die Harnstoffmenge ziemlich tief unter die Norm, zugleich übrigens mit der Ammoniakmenge — und gerade an diesem Tage war Ammoniak verabreicht worden. Der Widerspruch, der darin zu liegen scheint, löst sich bei der darauf folgenden Zahl. Denn hier findet, selbst abgesehen von der durch Ammoniakzufuhr bedingten Vermehrung, noch eine davon unabhängige Steigerung statt, welche wohl als ein nachträglicher Ausgleich der negativen Schwankung des vorhergehenden Tages aufgefasst werden muss. Nimmt man nämlich an, dass am 34. Tage um so viel über die Norm ausgeschieden ist, als am 33. Tage unter der Norm, so ergibt sich für beide Tage ein

1 Gorup-Besanez, Physiol. Chemie. S. 846.

Gesammtplus von 8,984 $\overset{+}{U} = 4{,}14$ N. In diesem Plus müssen wir jene vergeblich in Form von Ammoniak gesuchten eingeführten Mengen von kohlensaurem Ammoniak wiedererkennen. Es gilt eine Probe zu machen, ob die Rechnung stimmt. 5,92 Ammoniak = 4,875 N sind dem Thier applicirt worden. Nach Abzug derjenigen geringen Mengen, welche als Ammoniak in den Urin gelangt und als Ueberschuss der täglichen Ammoniakausscheidung zu Tage getreten sind, müsste der Rest 4,14 N sein. Ich rechne zur Sicherheit die Ueberschüsse aller Tage von Nr. 33—41 über das Mittel der ersten unbeeinflussten Normalzeit (0,511) mit 0,588 Ammoniak und bringe dies in Abzug von dem zugeführten Quantum

Ammoniak . . . . 5,920 = 4,875 N

Ausgeschieden als Ammoniak 0,252

Verschwunden . . . . . 5,668 = 4,668 N

Als $\overset{+}{U}$ gefunden . . . . 4,14 N, also 89,9 % des verschwundenen.

Der Controle entzogen . . . . = 0,527 N, also 10,1 % des verschwundenen.

In der zweiten Ammoniakperiode, vom 42. bis 46. Versuchstag, will ich exempli causa die für die Intensität der Umwandlung des Ammoniak ungünstigste Rechnung anstellen, nämlich als wiedergefunden im Urin bloss diejenige Menge annehmen, welche sich aus dem Ueberschuss der 3 Ammoniaktage selbst gegen das dreifache Gesammtnormalmittel ergibt — das ist das minimale Quantum von 0,05 Ammoniak.

Zugeführt wurden Ammoniak 5,92 = 4,875 N

Ausgeschieden als Ammoniak 0,05 = 0,041 N

Verschwunden also . . . . 5,87 = 4,83 N

Davon als $\overset{+}{U}$ gefunden . . . . . . 4,05 N, also 83,8 % des verschwundenen.

Der Controle entzogen . . . . . . 0,78 N, also 16,2 % des verschwundenen.

Je nachdem man also den Ammoniaküberschuss im Urin grösser oder kleiner, günstiger oder ungünstiger setzt, erhält man verschiedene Procentsätze für den Umfang, in welchem das verschwundene Ammoniak sich als $\overset{+}{U}$ wiederfindet. Es hängt also dieser Procentsatz insofern etwas von der Willkür des Rechners ab, als er nach Belieben die hohen Ammoniakwerthe als zu berücksichtigende Eigenthümlichkeit der Ammoniakperiode auffasst oder nicht, ob er in ihnen einen durch Ammoniakzufuhr bedingten und dann natürlich in Anrechnung zu bringenden Ueberschuss sehen will oder nicht. So lange man nichts genaues über den Verbleib des noch restirenden Deficits auszusagen weiss, wird man hierin einen Antrieb haben, es in jedem grösseren Ammoniakwerth der Ammoniakperiode zu constatiren.

In diesem Sinne berechne ich jetzt den Gesammtumsatz von

Ammoniak in Harnstoff für beide Perioden. Beide Perioden umfassen zusammen 14 Tage (excl. 2 Alkalitage). Von dem Mittel dieser 14 Tage subtrahire ich das Normalmittel vor der Ammoniakfütterung überhaupt und erhalte durch Multiplication mit 14 diejenige Menge des verfütterten Ammoniak, die als Ammoniak in den Urin übergegangen ist = 0,462.

0,544
0,511
0,033
14
0,462

In beiden Perioden sind verfüttert Ammoniak	11,84	= 9,75 N	
Davon als Ammoniak im Urin	0,462		
Verschwunden sind also	11,378	= 9,37 N	
Davon als Harnstoff gefunden		8,05 N,	also 86 pCt.
Der Controle entzogen.		1,32 N,	also 14 pCt.

ich sage: als Harnstoff gefunden, denn ich glaube, es kann kein Zweifel sein über die wirkliche Umwandlung des Ammoniaks in Harnstoff. Wollte man selbst einen Eiweisszerfall als Ursache der Harnstoffsteigerung annehmen, so bliebe doch immer die unabweisbare Frage nach dem Verbleib des Ammoniaks. Wenn, wie bei meiner Versuchsanordnung, die Ammoniakzahlen des Urins so deutlich sprechen, dann darf die Harnstoffsteigerung nicht als Eolge eines Eiweisszerfalles angesehen werden. Der Hund war zudem gut genährt und vertrug seine Kost vortrefflich, einmal nur, am 37. Versuchstage, hat er etwas erbrochen, die erbrochenen Massen aber sogleich wieder verschlungen und dann gar keine sichtbaren Verdauungsstörungen mehr gehabt. Die noch vermissten 14 pCt. Ammoniak kommen wohl zum Theil auf Rechnung von Versuchsfehlern, zum Theil können sie den Darm unresorbirt verlassen haben. Ich sehe sonach die intensive Umwandlung von eingeführtem kohlensauren Ammoniak in Harnstoff durch den Organismus des Hundes als bewiesen an. Soweit das Ammoniak resorbirt ist, steht die Intensität seiner Umwandlung in Harnstoff natürlich in umgekehrtem Verhältniss zur Ammoniakausscheidung durch den Urin; und aus den geringen Mengen, welche im vorliegenden Versuch in den Urin übergetreten sind, kann die Intensität der Umwandlung als eine sehr lebhafte bezeichnet werden.

Auch unter normalen Verhältnissen muss im Organismus reichlich Ammoniak entstehen, das zu seinem grössten Theil nicht ausgeschieden wird, sondern eine Umwandlung in Harnstoff erleidet. Ein Theil wird von den im Körper gebildeten resp. ihm zugeführten Säuren als Neutralisationsmittel mitgerissen.

Man kann diese Anschauungen mit einigem Recht auf den Organismus des Menschen übertragen, wie das denn auch geschehen ist. Freilich haben die Bemühungen, experimentell auch den mensch-

lichen Organismus in dieser Hinsicht zu studiren, nicht zum Ziele geführt, z. B. Knieriem's Arbeit. In letzter Zeit habe ich dies von neuem versucht und zunächst eine gute Versuchsreihe erhalten, welche die Steigerung der Ammoniakausscheidung nach Zufuhr von HCl sicherstellt.

Versuche mit kohlensaurem Ammoniak dürften hier wieder die gewünschten Resultate geben. Dabei liegt es zu nahe, sich der Urämiefrage zu erinnern und der engen Beziehung zu gedenken, welche man dem Ammoniumcarbonat zur Urämie vindicirt hat; vom heutigen Standpunkt würde der Urheber dieser Theorie eher eine nicht vollzogene Synthese als eine Rückbildung des Harnstoffs annehmen.

VII.

Die Einwirkung der Kohlensäure auf salicylsaures Natron.

Von

C. Binz.

Freie Salicylsäure hat starke antizymotische Kraft; an Natrium zu Neutralsalz gebunden zeigt sie dieselbe in neutralen oder alkalischen Lösungen nur sehr wenig.[1]) Salkowski zog aus der Weiterverfolgung letzterer Thatsache den Schluss, die Salicylsäure sei für innerliche Anwendung ungeeignet, weil sie im Blut zum Natronsalz werde; hier verdienten Carbolsäure und deren Substitutionsproducte den Vorzug.[2])

Ich wies nach, dass es nicht zulässig ist, das Natriumsalicylat als chemisch wirkungslos im Organismus zu bezeichnen; denn abgesehen von mehrfacher Anwesenheit freier Säuren in den Geweben[3]) ist schon die Kohlensäure allein, wie ich zeigte, im Stande, die Salicylsäure von dem Natrium so zu lockern, dass man sie mit Aether ausschütteln kann.[4]) Es liegt kein Grund zu der Annahme vor, dieses nämliche Verhalten, d. h. das Locker- und Disponibelwerden des Antizymoticums, sei im Organismus unmöglich.

Meine Mittheilungen wurden durch Nachuntersuchungen von H. Köhler bestätigt und auf den kranken Thierkörper ausgedehnt. Auch das Erstickungsblut von Kaninchen und Katzen enthält nach vorheriger Einführung von Natriumsalicylat die Salicylsäure in einem durch Aether ausschüttelbaren Zustande.[5])

1) Journ. f. prakt. Chemie. Bd. 12. S. 203. Bd. 13. S. 117.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1875. No. 22.

3) Den früher angezogenen Beispielen habe ich nachzutragen die von Gscheidlen erwiesene saure Reaction der lebenden grauen Substanz von Gehirn und Rückenmark und der Ganglienzellen ausserhalb derselben (Arch. f. Physiol. VIII. S. 175).

4) Berl. klin. Wochenschr. 1876. No. 27.

5) Vgl. dieses Archiv. VII. 276.

Indirect schaffte dann die von A. Ewald gefundene Thatsache weitere Klärung, dass nämlich die Kohlensäurespannung in entzündeten Geweben um 5—7 pCt. höher ist, als im Erstickungsblut.[1]) Wenn also schon hier die Salicylsäure des eingeführten Salzes so lose wird, dass sie an einen sie aufnehmenden Körper herantritt, — von dem Natrium ganz sich trennend unter seinem Einfluss —, so muss das bei der höheren Spannung des sauren Gases und bei der die Dissociation noch mehr begünstigenden höheren Wärme des fiebernden Menschen erst recht möglich sein.

Ich hatte in meiner ersten Abhandlung über diesen Gegenstand bereits angedeutet, dass salicylsaures Natron unter dem Einfluss der Kohlensäure fäulnisswidrig wirke. Unter Einrichtungen, welche als Schema dem Leben besser angepasst sind, habe ich die betreffenden Versuche wiederholt.

Beim ersten Mal in den neuen Versuchen bediente ich mich starker Flaschen von etwa 300 C.-Ctm. Inhalt mit frischen gut schliessenden Gummistopfen. Als Prüfungsflüssigkeit nahm ich die von Dragendorff und Buchholtz angegebene Bakteriennährflüssigkeit aus Candiszucker, phosphorsaurem Kali und weinsteinsaurem Ammoniak.[2]) Sorgfältiges Filtriren, Zusatz von etwas Soda bis zur alkalischen Reaction, Durchleitung von reiner Kohlensäure bis zur Sättigung.

20 Procent des Rauminhaltes der Flaschen wurden sodann mit überschüssiger, also frei über der Flüssigkeit stehender Kohlensäure gefüllt, eine den Gummistopfen durchbohrende Zuleitungsröhre mit einer Wulff'schen Flasche, die Quecksilber enthielt, in Verbindung gesetzt und diese mit einer grossen Druckflasche, auf deren Inhalt an Luft ein Hahn unserer städtischen Wasserleitung wirken konnte. So gelang es leicht, bei einem Druck von etwa 360 Mm. Hg — ein Manometer war seitlich eingeschaltet —, die 20 Procent Kohlensäure in die Flüssigkeit hineinzudrängen, also diejenigen Zustände nachzuahmen, welche Ewald beschreibt. Die Flaschen wurden dann abgeklemmt, isolirt und bei einer Durchschnittstemperatur von 18° C. horizontal zur Beobachtung niedergelegt.

Folgende Präparate waren angefertigt worden, von denen I, III und IV noch vor dem Alkalischmachen durch die Soda einen Zusatz von 0,5 Procent neutralen salicylsauren Natrons bekommen hatten:

---

1) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1876. S. 446.
2) Dieses Archiv. IV. S. 3.

I. Natr. salicyl. + 20 pCt. ungelöster CO_2 + 360 Mm. Hg Druck.
II. 20 pCt. ungelöste CO_2 allein + dem nämlichen Druck.
III. Natr. salicyl. + 20 pCt. Luft + dem Druck.
IV. Natr. salicyl. + Luft ohne Druck.

In I und II wurde das Gas von der Flüssigkeit ganz absorbirt, in III von der Luft nur ein kleiner Theil.

Von diesen Präparaten war IV nach einigen Tagen durch Pilzbildung undurchsichtig geworden. Drei Wochen später sind II und III trübe, I noch ganz wie zu Anfang.

Zwei Monate später ist II ganz undurchsichtig, III hat dicke Pilzballen, I unverändert klar. Ebenso am 90. Tage nach Einrichtung des Versuches. Bei I zeigte sich jetzt auf dem Boden liegend eine äusserst leichte wolkige Trübung, welche mikroskopisch sich als der Anfang von Pilzbildung erwies.

Es ergab sich aus diesem Versuch, dass die Anwesenheit des Ueberschusses der Kohlensäure und der Druck von etwa einer halben Atmosphäre, ferner das Vorhandensein von 0,5 pCt. salicylsaurem Natron und der comprimirten Luft die Zersetzung der Flüssigkeit etwas aufgehalten hatte [1]), dass jedoch das salicylsaure Natron plus der Kohlensäurespannung von 20 pCt. ungleich mehr leistete.

Weil ich Bedenken hatte hinsichtlich der überall vorhandenen Dichtigkeit des Flaschenverschlusses, so traf ich eine bessere Versuchsanordnung. Ich liess mir von Dr. Geissler exact eingeschliffene Glasstöpsel anfertigen. Sie waren von zwei in sie eingeschmolzenen Röhren durchbohrt, wovon die eine 1 Meter hoch senkrecht in der Flasche deren Boden fast berührte, die andere viel kürzere erst am Boden des Stöpsels begann und spitzwinklig aus der Flasche hinausleitete. Jene war weit und oben wie unten offen, diese war eng und mit einem Glashahn versehen.

Die fäulnissfähige alkalisch gemachte Flüssigkeit wurde nun in drei Flaschen zu $^4/_5$ ihres Inhalts eingefüllt, I und II waren mit dem eben beschriebenen Apparat versehen, III diente als einfache Controle. In I und II wurde von der langen senkrechten Röhre aus reine Kohlensäure so lange eingeleitet, bis die Flüssigkeit gesättigt und das freigebliebene $^1/_5$ mit dem Gas allein angefüllt war. I hatte ganz zu Anfang einen Zusatz von 0,5 Procent reinstem salicylsaurem Natron erhalten, III ebenso, II nicht. Durch die senkrechte Röhre wurde, nach vorheriger Schliessung der seitlichen Röhre durch den

1) Es steht das in Einklang mit den Untersuchungen von P. Bert, wonach bei dem Druck mehrerer Atmosphären ein niederer Organismus überhaupt nicht entstehen oder fungiren kann.

Glashahn, in I und II soviel Quecksilber gegossen, dass im Laufe von einigen Stunden vollständige Absorption der Kohlensäure eintrat. Ich hatte auch hier, wie das vorige Mal, gegen 360 Mm. dazu nöthig. Die drei Flaschen wurden alsdann in ein nach der Sonne gelegenes Zimmer gestellt, dessen Temperatur zuweilen 25° C. betrug und vom 8. August an hier beobachtet.

III ist nach wenigen Tagen durch Pilzbildung undurchsichtig, II ebenso. Am 15. August gährt II so stark, dass das Quecksilber aus der 1 Meter hohen Röhre herausgeschleudert wird, ein Beweis, wie mächtig die Tendenz zur Zersetzung in der Bakteriennährflüssigkeit und wie zuverlässig schliessend die Construction meiner Flaschen war. I ist und bleibt absolut klar bis zum 3. December, an welchem Tag die Correctur dieser Abhandlung von mir abgeschickt wurde.

Des bessern Ueberblicks wegen stelle ich die Anordnung und das Ergebniss dieses Versuches hier zusammen:

Alkalische Bakteriennährflüssigkeit.

I. Mit 0,5 pCt. Natriumsalicylat und 20 pCt. Kohlensäure zeigt innerhalb 4 Monaten bei Sommer- und Zimmerwärme keine Spur von Zersetzung.

II. Mit 20 pCt. Kohlensäure allein gährt nach einer Woche aufs stärkste.

III. Mit 0,5 pCt. Natriumsalicylat allein ist nach wenigen Tagen zersetzt.

Zur Kenntniss des salicylsauren Natrons sei noch dies mitgetheilt: III, mit seinem Gehalt von 0,5 pCt. des aromatischen Salzes, wurde zuerst trübe, verharrte aber auf einem bestimmten Punkte. Zur sichtbaren Gasbildung kam es nicht. Die Pilze zeigten sich als dicke zu Boden sinkende Conglomerate, welche ohne Vermehrung dort liegen blieben. II, das nur die Pilznährflüssigkeit, den Zusatz von Soda und die CO_2 enthielt, war ganz und gar von Bakterien gleichmässig getrübt und zeigte andauernde Säuregährung, als III sich schon lange nicht mehr veränderte. In diesem hörte der Zersetzungsprocess nämlich auf mit der Bildung der freien Säure.[1] Sie lockerte nothwendig ebenfalls etwas Salicylsäure aus dem Natriumsalz und schuf damit sich selbst ein Hinderniss gegen die fernere Gährung, welches bei II ganz fehlte. Es wird sich diese Hemmung

1) Es wird Milchsäure, Schleim- oder Zuckersäure gewesen sein. Näher untersucht habe ich das nicht, weil es für meine Sache indifferent war. Die stark saure Reaction und die Formen der vorhandenen Fermentgebilde weisen darauf hin.

einer im Gang begriffenen Zersetzung durch das nicht zersetzungswidrige salicylsaure Natron überall wiederholen, wo das vorwiegende Resultat der Gährung eine freie Säure ist. Wo das Salz in der noch unzersetzten Gährungsmischung eine bleibende saure Reaction bereits vorfindet, wird es überhaupt gar nicht oder nur schwer zur Zersetzung kommen. Ich glaube, dass darin die Erklärung liegt für die allerdings überraschenden und darum auch von Einigen [1]) nicht voll acceptirten Resultate von Bucholtz, wonach salicylsaures Natron sich kräftiger gährungswidrig zeigte als selbst Phenol und Chinin. Die von Bucholtz verwendete Mischung von Zucker, weinsteinsaurem Ammoniak und phosphorsaurem Kali reagirt selbst sauer. Es war das der Grund, weshalb ich zur Anpassung der Versuchsverhältnisse an die Zustände des Organismus jene Mischung zuerst mit Soda alkalisch machte.

Dies beiläufig. Ich unternahm meinen Versuch noch ein drittes Mal, wieder mit gleichem Erfolg. Es geht aus ihm hervor:

Salicylsaures Natron in alkalischer, leicht sich zersetzender Bakteriennährflüssigkeit mit soviel Kohlensäure imprägnirt, als den entzündeten Geweben des Menschen entspricht, wirkt energisch zersetzungswidrig.

Weil wir wissen, dass die Abnahme von Entzündung und Fieber, z. B. im acuten Gelenkrheumatismus, unter dem Einfluss von grossen Gaben des genannten Salzes vor sich geht, ohne dass vorher Puls und Athmung irgendwie erkennbar alterirt wurden, so scheint mir das Ergebniss meiner einfachen Versuche nicht ohne Werth für die Deutung solcher Heilvorgänge zu sein. Dabei ist es gleichgiltig, ob man die Irritamente solcher Entzündungen als niederste Organismen oder als ungeformte Fermente auffasst. Es bleibt die Thatsache, dass in acut entzündeten Partien eine gesteigerte chemische Action vorliegt, denn wir sehen und fühlen deren Producte und können deren Leistungen stets im Harn als gesteigerte Stickstoffexcrete und in einzelnen Fällen sogar gasometrisch noch innerhalb des Körpers verfolgen.

Ich glaube kaum, dass gegen diese Deutung der Versuch von Marmé spricht, wonach es ihm nicht gelang, aus dem Venenblut eines fiebernden Hundes, welcher Natriumsalicylat bekommen hatte, freie Salicylsäure durch Aether auszuschütteln.[2]) Erstens ist es ja bekannt, dass in mancherlei Fiebern die Salicylsäure wirkungslos

---

1) Vgl. Nothnagel u. Rossbach, Arzneimittellehre. 1878. S. 481.

2) Nachrichten v. d. Ges. d. W. zu Göttingen. 1878. No. 7. S. 385.

bleibt, ihr Natronsalz also gar nicht die Bedingungen seiner Zerlegung vorzufinden braucht; ferner, es verlaufen die Entzündungsvorgänge nicht im Blut sondern in den Geweben. Erst wenn die farblosen Zellen aus den Gefässen ausgetreten sind, haben wir Eiterzellen vor uns, die nun als Irritament für die Umgebung weiter wirken, wahrscheinlich beladen mit den infectiösen Krankheitserregern. Die Lymphbahnen, nicht die Blutgefässe, sind deren Einzugswege, und die Lymphdrüsen deren Herde. Gibt man zu, dass die normalen Oxydationen und Umsetzungen in den Zellen der Gewebe geschehen, so wird im Hinblick auf eine Menge pathologischer Thatsachen die krankhafte Steigerung der chemischen Thätigkeit eben dieser Zellen das Charakteristische sein für einen Haupttheil fiebererregender Zustände, und die therapeutische Betrachtung wird von hier auszugehen haben. In den Zellencomplexen kann während ihrer krankhaften Irritation mancherlei gebildet werden, wovon das Blut uns keine Kunde mehr gibt, weil sein stets überschüssiges Alkali es sofort aufnimmt und verdeckt. — Im Uebrigen ist auch Marmé nicht geneigt, aus seinem negativen Ergebniss einen Schluss gegen meine Theorie zu ziehen. Er sagt zum Schluss seiner experimentellen Abhandlung: „Nach allen bisherigen Erfahrungen wird man der antiseptischen Wirkung des Natriumsalicylats den Löwenantheil, der etwaigen Depression von Circulation und Respiration besten Falles eine begünstigende Nebenwirkung bei der Antipyrese zugestehen.“

Eigens zu bemerken bleibt nur noch, was ich schon früher drucken liess [1]), dass, die Richtigkeit der Deutung meiner Versuche vorausgesetzt, dieses nicht die einzige Art der Heilwirkung des salicylsauren Natrons sein muss.

1) Dieses Archiv. VII. 281.

VIII.

Ueber Reduction des chlorsauren Kalis.

Von

C. Binz.

Das Verhalten eines chemischen Körpers im Organismus kann auf zweifachem Wege erkannt werden, einmal durch directes Aufsuchen seiner Derivate und Verbindungen im Kreislauf und in den Secreten, sodann durch Feststellen gewisser Eigenschaften mit Hilfe der Componenten des Organismus. Der erstere Weg ist natürlich der bessere, aber er lässt sich verhältnissmässig nur selten beschreiten; der zweite ist leichter zugänglich, aber er führt nicht unmittelbar zum Ziel, sondern nur in dessen Nähe. Wo indess jeder Einblick in die Art der Wirksamkeit eines Arznei- oder Giftstoffes fehlt, da wird er solange zu gelten haben, als nicht von der anderen directeren Seite her die Dinge klargelegt wurden.

Das salicylsaure Natron bot uns zur Erklärung eines Theiles seiner Wirkung beide Möglichkeiten dar: die disponibel gewordene Salicylsäure mit ihren kräftigen zersetzungswidrigen Eigenschaften kann in gewissem Thierblut nachgewiesen werden; und die Nachahmung bestimmter Verhältnisse des Thierkörpers zeigt uns die zersetzungswidrige Action jener Säure in deutlicher Weise. Für ein anderes in entzündlichen und putriden Schleimhautleiden ausgezeichnet wirksames Salz, das chlorsaure Kali, ist vorläufig nur der eine Weg aufgefunden.

Vor längerer Zeit bereits habe ich berichtet, dass guter frischer Eiter noch warm mit etwas Glycerin gemischt (um die Fäulniss zu verhindern) und mit $^1/_{10}$ procentiger Kaliumchloratlösung versetzt im Verlauf einiger Zeit die Chlorsäure reducirt, d. h. dass dann durch die empfindlichste Reaction kein $HClO_3$ mehr nachgewiesen werden kann.[1])

1) Niederrhein. Ges. f. Natur- und Heilkunde. 19. Mai 1873. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1874. No. 10.

Dass die Chlorate durch Zusammenreiben mit trockenen organischen Körpern reducirt werden und diese entzünden, ist bekannt. Die Reduction auf nassem Wege, ohne höhere Temperatur und ohne Zusatz starker Säuren ist meines Wissens hier zum ersten Mal nachgewiesen. Mittlerweile hat die Bedeutung des chlorsauren Kalis in der Therapie eher zu- als abgenommen, über seine Wirkungsweise jedoch sind wir noch im Dunkeln. Die klinischen Berichte von Seeligmüller[1]) und von Edlefsen[2]) gaben mir wieder, wie früher der von Burow[3]), Veranlassung, auf meinen Versuch zurückzukommen. Ich wählte diesmal zwei andere Präparate als den Eiter.

Aus Ochsenblut isolirte ich das Fibrin. Etwa 0,15 davon ganz klein zerschnitten — frisch, aber dem Gewicht nach als wasserfrei bestimmt — brachte ich in 75 C.-Ctm. einer Lösung von $KClO_3$ 1 : 2000 Wasser, machte sie mit Soda eben alkalisch, füllte bis zum Stöpsel nach und setzte sie an einen stets 25—40° warmen Ort. Nach 14 Tagen hatte das Ganze einen fauligen Geruch und war grau gefärbt. Zahlreiche Bakterien. Die Prüfung auf Chlorsäure wurde diesmal (früher hatte ich etwas freie Säure, unterschwefligsaures Kali und Indigo angewendet) so vorgenommen:

Etwa 1,0 C.-Ctm. wird im Reagensglase mit einem Tropfen Kleister, 3 Tropfen einer sehr verdünnten Lösung von Jodkalium und darauf mit dem der Gesammtheit gleichen Volum starker (rauchender) Salzsäure versetzt. Die Anordnung der Reaction war eine solche, dass noch bei einer Verdünnung des $KClO_3$ von 1 : 50000 Wasser augenblicklich starke Bläuung eintrat. Es geschieht das bekanntlich so, dass die von der starken Salzsäure freigemachte $HClO_3$ keinen Bestand hat, mit dieser zusammen in H_2O, 2O und Cl zerfällt und damit das Jod vom KJ abgespalten wird. Die obige Fäulnissmischung, welche kurz nach dem Anfertigen die Reaction sehr stark lieferte, liess nach Ablauf der 14 Tage, während welcher sie gefault war, auch innerhalb mehrerer Stunden keine Spur von Chlorsäure mehr erkennen.

Es ist nun der Einwand möglich, dass sich mittlerweile gewisse Körper gebildet haben könnten, welche, wie z. B. die Harnsäure, eine Jodkleisterbläuung nicht aufkommen liessen. Es wird aber durch die einfache Controle widerlegt, dass Zusatz einiger Tropfen einer

1) Kali chloricum in gesättigter Lösung das specifische Heilmittel bei Diphtheritis. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. XI. 273.

2) Zur Behandlung des Blasenkatarrhs. D. Arch. f. klin. Med. XIX. 94.

3) Aeusserliche Anwendung des chlorsauren Kali bei offenem Carcinom. Berl. klin. Wochenschr. 1873. No. 6.

sehr verdünnten Lösung von $KClO_3$ (1 : 5000) zu der gefaulten Lösung den ganzen Vorgang sofort ermöglichte.

Gleichzeitig mit der Lösung von $KClO_3$ im Verhältniss von 1:2000 hatte ich in ganz der nämlichen Weise auch eine solche von 1:2500 bereitet, nur ohne Zusatz von kohlensaurem Natron. Ich theilte sie in zwei Hälften und setzte der einen die gleiche Menge Wasser, der andern Glycerin zu. Nach 14 Tagen war erstere noch klar und roch wie Tischlerleim. Bei Zusatz der Reagentien entstand erst im Verlauf mehrerer Stunden eine hellviolette Färbung. Das $KClO_3$ war demnach auch hier bis auf eine schwache Spur reducirt. Das Glycerinpräparat roch ganz wie zu Anfang, war vollkommen unverändert und gab die Reaction zwar sogleich, aber offenbar viel weniger energisch als zu Anfang oder als jetzt wieder ein gleichwerthiges Controlpräparat.

Zusatz von chlorsaurem Kali im Verhältniss von 1 : 1000 zu frischer Bierhefe und Behandeln der Mischung in der nämlichen Weise wie die des Fibrins ergab im Wesentlichen das gleiche Resultat. Nur schien es mir, dass die Sauerstoffentziehung selbst bei stark fortschreitender Fäulniss hier weniger energisch sich gestaltete als bei dem Fibrin. Ich verzichte auf die Wiedergabe der Einzelheiten, weil gleichwohl ein principieller Unterschied nicht auftrat. Es geht aus Allem hervor:

Eiter, Hefe und Fibrin, das letztere wie es scheint am besten, berauben das in Wasser gelöste chlorsaure Kali bei Zimmer- bis Blutwärme seines Sauerstoffs; besonders rasch dann, wenn sie in Fäulniss übergehen.

Für die Nachprüfung dieser Angabe mache ich darauf aufmerksam, dass man die Quantität des Salzes gegenüber dem Albuminkörper nicht zu ungünstig zu nehmen hat, weil die kleinsten übrig gebliebenen Reste der Chlorsäure (ich verfolgte sie durch vergleichende Prüfung bis 1 : 200000) bei guter Anstellung der Reaction diese noch ergeben. Es kann also der bei Weitem grösste Theil der Chlorsäure schon verschwunden sein, und dann der Rest doch noch eine volle Bläuung des Kleisters herbeiführen. Derartige Vorsichtsmaassregeln gelten ja für alle Experimente. Ihre Nichtbeachtung oder die Unkenntniss ihrer Handhabung ist der häufigste Grund, weshalb gar manche sogenannte Nichtbestätigung den ruhigen Gang der experimentellen Literatur obstruirt.

Auf Grund des Vorhergehenden dürfen wir an die Möglichkeit denken, dass das auf der Mundschleimhaut reichlich ausgeschiedene, oder bei örtlicher Anwendung sie und den Pharynx oft benetzende

chlorsaure Kali und ebenso das in der Harnblase befindliche bei dem dauernden Contact mit den erkrankten Wandungen von diesen zum Theil reducirt wird, dass es durch Abgabe seines Sauerstoffs *in statu nascendi* eine anhaltende und gelinde Aetzwirkung ausübt und dadurch die Heilung herbeiführt. Es geschähe dann das Nämliche, als wenn wir eine sehr verdünnte Lösung von Silbersalpeter applicirt hätten, denn auch dieser wirkt ätzend dadurch, dass er sich seines Sauerstoffs entledigt.[1]) Gelinde Behandlung katarrhalisch erkrankter Schleimhäute mit Höllenstein ruft besseres Wachsthum des Epithels hervor. Vielleicht verrichtet das chlorsaure Kali, indem es zu Chlorkalium wird, nichts weiter als das.

Eine der Erklärungen, welche man bisher für die ausgezeichnete Thätigkeit des Chlorats in manchen Schleimhauterkrankungen gegeben hat, ist die, es wirke durch Verengerung der Gefässe in den erkrankten Partien. Diese Hypothese ist jedoch ganz willkürlich; sie beruht auf keiner noch so kleinen beigebrachten physiologischen Beobachtung. Der Gedanke an eine Verwerthung des Sauerstoffs der Chlorate für den Organismus ist alt. Er wurde zur Zeit Lavoisier's von Fourcroy besprochen, später wiederholt von Anderen, meist in dem ich möchte sagen rohen Sinne, dass man einen Mangel gewöhnlichen Sauerstoffs im Blut durch die Einfuhr der Chlorate ausgleichen könne. Zugegeben, das chlorsaure Kali werde im Organismus ganz zerlegt, so wird doch die einfachste Betrachtung der Mengeverhältnisse des Sauerstoffs auf beiden Seiten für jene Deutung keine Möglichkeit übrig lassen. Weniger gerechtfertigt erscheint mir dagegen der Widerspruch gegen eine jedwede, auch partielle Sauerstoffabgabe. Er ist ebenfalls vielfach ausgesprochen worden. Ich will nur den neuesten Autor, welcher in dieser Frage gearbeitet hat, hier anziehen.

Rabuteau fand von 5 Grm. des Salzes, die er aufgenommen hatte, 4,873 im Harn wieder; der Rest von 0,127 kann bequem in den übrigen Excreten verschwunden sein, denn sie alle lassen das Chlorat leicht erkennen.[2]) Mithin, so sagt Rabuteau wörtlich,

---

1) Hierher gehört auch die von mir beschriebene antiseptische Wirkung der sauerstoffabgebenden Jodsäure (vgl. dieses Archiv. VIII. 329); ferner des an thierischen Geweben von Stöhr, Guttmann, B. Fränkel, erprobten Wasserstoffsuperoxyds (vgl. Berl. klin. Wochenschr. 1878. S. 573). Ueberall tritt da die scharfoxydirende Thätigkeit der eben freiwerdenden unter einander noch nicht zu inertem Gas gebundenen Sauerstoffatome hervor.

2) Ein Schüler von mir, Hr. Tacke, injicirte einem mittelstarken Hund subcutan 1,5 chlorsaures Kali in 40,0 Wasser. Nach 30 Minuten wurde von

erleidet das Kaliumchlorat in der Tiefe des Organismus keine Reduction.[1])

Ich glaube nicht, dass der genannte Autor berechtigt ist, aus seinem Versuch einen verneinenden Schluss betreff der Möglichkeit der partiellen Reduction des Chlorats im menschlichen Körper zu ziehen. Soviel sich ersehen lässt, hat er die 5 Grm. Kaliumchlorat bei ganz gesundem Leibe genommen. Erfahrungen aber negativer Art am Gesunden widerlegen nichts und beweisen nichts in Fragen, welche auf den Kranken zielen. Dafür existiren so viele Beispiele, dass eine specielle Angabe nicht noththut. Und selbst wenn der Versuch von Rabuteau an einem hochgradig stomacacischen Kranken angestellt worden wäre und das gleiche Ergebniss gehabt hätte, so wäre es doch nicht in diesem Sinne zu verwenden gewesen. Die Quantität des zur Reduction und damit zur Wirksamkeit gelangenden Chlorats kann möglicherweise eine so kleine sein, dass sie sich in den unvermeidlichen Fehlerquellen der chemischen Analyse verbirgt und sogar in einer wiederholten Anstellung nicht zu Tage träte. Im Uebrigen sagt Rabuteau selbst an der nämlichen Stelle, dass das Chlorat „toutefois“ im Darmkanal durch den Contact mit Schwefelwasserstoff und Schwefelammonium sich reducire. Ich wüsste keinen Grund, warum das auf der Schleimhaut der ersten Wege, welche bei fauliger Entzündung an reducirenden Stoffen gewiss keinen Mangel haben, nicht ebenso gut soll geschehen können.

Aus den Worten Rabuteau's zu schliessen, hat auch Isambert, welcher über die giftigen Eigenschaften, über Ausscheidung u. s. w. des chlorsauren Kalis das Meiste lieferte, keine Untersuchungen angestellt, die für die Unzerstörbarkeit der Chlorsäure im kranken Organismus beweisend wären. Mir sind solche ebenfalls nicht bekannt geworden.

Auf die lebenden Gebilde der gewöhnlichen Fäulnissmischungen kommen dem chlorsauren Kali jedenfalls nur sehr schwache Einwirkungen zu. Vor längerer Zeit schon habe ich für einen Fall das berichtet[2]), und in diesem Jahr wurde es durch einen Schüler von Edlefsen für verschiedene andere fäulnissfähige und ungeachtet seiner Anwesenheit faulende Substanzen mit dem nämlichen Erfolg

---

einer Trachealwunde aus das Ende einer Federfahne in einen Bronchus eingeführt, einigemal um ihre Achse gedreht, herausgezogen und mit Wasser abgespült. Dieses gab dann eine kräftige Reaction auf das Chlorat.

1) Eléments de Thérapeutique. 1877. 214.

2) Die Wirkung antiseptischer Stoffe auf die Infusorien von Pflanzenjauche. Centralbl. f. d. med. W. 1867. S. 306.

geprüft [1]. Zur Aufklärung seiner Wirksamkeit auf erkrankten Schleimhäuten folgt daraus, dass wir es nicht als directes Antisepticum im gewöhnlichen Sinne ansprechen können. Ist die Ansicht, welche ich an meine Versuche geknüpft habe, richtig, so würde das chlorsaure Kali in den parasitären Mundentzündungen die Parasiten beseitigen durch Aufbesserung des Bodens, auf welchem sie wuchern, d. h. durch Anregung des Wachsthums der gesunden Gewebe, welche durch sie geschädigt werden.

Bonn, 18. October 1878.

---

1) W. Kosegarten, Der Einfluss des Kali chloricum und des Borax auf niedere pflanzliche Organismen untersucht rücksichtlich ihrer Anwendung beim *Soor*. Inaug.-Dissert. Kiel 1878.

IX.

Besprechungen.

Sur le sort des tissus implantés dans l'organisme par le Dr. F. Wilh. Zahn. Congrès médical international de Genève. Section de biologie.

Nachdem Z. eine gewisse Unterscheidung zwischen der eigentlichen Transplantation (Pfropfung), der Implantation und der Einführung fremder Körper in den Organismus aufrecht erhalten wissen will, gibt er einen historischen Ueberblick über diese Frage, und geht sodann an die Darlegung seiner Versuche, die sich mit der Implantation befassten und meist an Kaninchen angestellt wurden. Die Orte für die Implantation waren: das subcutane und subconjunctivale Zellgewebe, die vordere Augenkammer, die Unterkieferdrüse, die Nieren, Hoden und der Gefässapparat, vorwiegend jedoch die vordere Augenkammer und die Nieren, als die besten Gegenden hierfür. Bei den ersten, mit hyalinem Knorpelgewebe (von Rippen Erwachsener) angestellten Versuchen zeigte sich in keinem Falle eine Vergrösserung durch Proliferation, sondern das implantirte Stück war in neugebildetes Bindegewebe eingehüllt, die zelligen Elemente des Knorpels waren fettig degenerirt, die Intercellularsubstanz intact. Im Gegensatze zu diesen Resultaten stehen nun die ganz überraschenden Erfolge, die bei Anwendung von embryonalem Gewebe erzielt wurden.

Sehr geringe Quantitäten embryonalen Knorpelgewebes in Amnionflüssigkeit vertheilt, in die Jugularvene injicirt, liessen am 50. Tage nach der Operation um die Injectionsstelle an der Vene zwei bis erbsengrosse Knoten von hyalinem Knorpelgewebe erkennen, ferner in den Lungen besonders an der Oberfläche zahlreiche knorpelige Knoten, die im Innern auch zum Theil verkalkt waren. Dieselben günstigen Erfolge mit embryonalem Gewebe fanden sich auch bei Thieren verschiedener Gattung (Katze und Kaninchen). Z. versuchte nun auch pathologische Neubildungen zu übertragen, und zwar Stücke von einem frisch exstirpirten Enchondrom des Oberkiefers einer alten Frau. Die in die vordere Augenkammer implantirten Stücke wurden fast vollständig resorbirt. Nach Injection in die Blutbahn fanden sich bei einem Versuchsthiere in der Lunge zwei kleine knorpelige Knoten in Resorption begriffen, bei einem anderen Versuchsthiere ein grösserer mit Zellenproliferation.

Gegenüber diesen Versuchen mit Implantation von Neubildungen und zur Erklärung der doch immerhin nur geringen positiven Resultate sei hier auf den Gesichtspunkt hingewiesen, der von Klebs vor längerer Zeit bereits aufgestellt worden, wonach der Etablirung einer Geschwulst erst eine Veränderung der allgemeinen Ernährungsverhältnisse des Organs vorangehen müsse.

Zahn hat nun ferner gefunden, dass fötales Knochengewebe dasselbe Verhalten zeigt wie der Knorpel, ja dass auch ganze Organe, z. B. ein Femur, weiter wachsen, indem sie sich zum Theil der Form des Organs, in welches sie eingeführt sind, accommodiren. Ausserdem kommt es zur Exostosen- und Enchondrombildung auf den Dia- resp. Epiphysen.

Weitere Versuche bezüglich anderer Gewebe werden noch fortgesetzt. Z. findet aus diesen Versuchen, dass die Eigenschaft, wonach dieselben fötalen Gewebe verschiedener Thiere einander äquivalent sind, auch den pathologischen Geweben zukomme, und dass dadurch diese embryonalen Gewebe sich wieder mehr den Neoplasmen nähern und er sieht in diesen durch Experimente gestützten Thatsachen einen positiven Beleg für die Lehre Virchow's bezüglich der Genese gewisser Tumoren.

Dr. J. Soyka.

X.

Berichtigung,

betreffend den Pulsus bigeminus. Von Prof. Dr. Sommerbrodt in Breslau.

In dem vor Kurzem in diesem Archiv erschienenen Aufsatze von Herrn Prof. Dr. Knoll in Prag: „Beiträge zur Kenntniss der Pulscurve" schreibt derselbe (S. 412): „Ich sehe daher keine Nöthigung ein zur Erklärung der bisher vorliegenden Beobachtungen von Pulsus bigeminus mit Sommerbrodt eine rhythmisch wiederkehrende Verlangsamung des Herzschlages anzunehmen."

Ich habe gerade das Gegentheil behauptet. In der Abhandlung „Ueber Allorhythmie und Arhythmie des Herzens und deren Ursachen" [1]) habe ich mit Bezug auf die bis dahin bekannten Beobachtungen von Pulsus bigeminus gesagt: Es handelt sich um „eine rhythmisch wiederkehrende **Beschleunigung** der Herzaction, begleitet oder gefolgt von Kraftverminderung oder vollkommener Herzpause, d. i. der Ausdruck von vermindertem Reiz auf die Ganglienzellen und Vagusendigungen im Herzen."

Ich werde nächstens weitere Belege für diese Behauptung mittheilen.

Bemerkung zu vorstehender Berichtigung. Die von Prof. Sommerbrodt angeführte Stelle seiner Abhandlung, in welcher er seine, übrigens nur in der Ausdrucksweise neue Auffassung der von früheren Beobachtern publicirten Bigeminus-Curven ausspricht, ist mir keineswegs entgangen. Allein auf S. 400—403 jener Abhandlung bildet er unter Curve 5—13 arhythmische Pulse mit unterlaufendem exquisiten Bigeminus und Trigeminus ab, aus denen er folgert (S. 409): dass es neben der „Allorhythmie" durch rhythmisch wiederkehrende Beschleunigung eine „Allorhythmie" gebe, die durch rhythmisch wiederkehrende anfängliche Verlangsamung der Herzaction mit übergrosser Kraftentfaltung, gefolgt von Beschleunigung und Kraftverminderung bedingt ist.

Die Nöthigung zu dieser durchwegs neuen Annahme behufs Erklärung irgend einer der vorliegenden Pulscurven mit „allorhythmischem" Puls, für den mir der Bigeminus das Paradigma lieferte, war es nun was ich bestritt, ohne auf den anderweitigen Inhalt jener Abhandlung einzugehen.

Knoll.

---

1) Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. XIX. Bd.

XI.

Das Contagium der Syphilis.

Eine experimentelle Studie.

Von

E. Klebs.

(Hierzu Tafel I—IV.)

Einleitung.

Die Aufgaben jeder wissenschaftlichen Forschung, das eigentliche Wesen der Erscheinungen in ihren ersten Anfängen und nach ihren wahren Ursachen zu erkennen, hat auch in der Pathologie zu einer Reihe neuer Aufgaben und Probleme geführt, welche, einmal aufgestellt, nicht mehr der Vergessenheit überliefert werden können. Dennoch ist es auffallend, dass die Ermittelung der Krankheitsursachen selbst in denjenigen Fällen, in denen die Specificität derselben so auf der Hand liegt, wie bei der Syphilis, dass specifische und syphilitische Infection lange Zeit als identische Ausdrücke für Bezeichnung desselben Vorgangs gebraucht wurden, bis dahin nicht ernstlicher in Angriff genommen wurde. Wir kennen die Folgen des Processes im Körper so genau, dass selbst die geringsten Reste desselben, gewisse Formen der Narbe in älteren und selbst nur mikroskopisch erkennbare Veränderungen in jüngeren Formen, wie die Leberaffection bei hereditärer Syphilis der Neugeborenen eine vollkommen sichere Diagnose gestatten. Es könnte diese Feinheit der Diagnose zu einer Apologie der cellular-pathologischen Anschauungen ausgenutzt werden und geschieht dieses in der That noch vielfach von so hervorragenden Forschern, dass es sich der Mühe verlohnt, die Berechtigung dieser Auffassung zu prüfen. Hier kann dies nur mit Bezug auf den vorliegenden Gegenstand und mit wenigen Worten geschehen; an anderem Orte (auf der 51. deutschen Naturforscherversammlung) soll der Frage eine eingehendere und umfassendere Behandlung gewidmet werden.

Thatsächlich also sehen wir, dass durch die Vermittelung der

pathologisch-histologischen Forschung auf diesem Gebiete unsere Einsicht so bedeutend erweitert ist, dass, wie der Urheber der Cellularpathologie dies höchst treffend ausdrückte, wir bei der Betrachtung der betreffenden Veränderungen am Lebenden und an der Leiche mikroskopisch denken gelernt haben; d. h. wir haben durch Combination zahlreicher Einzelfälle in Erfahrung gebracht, dass gewisse miliare Zellanhäufungen in der Leber bei syphilitischen Neugeborenen vorkommen, auf welche bisweilen gar kein makroskopisch sichtbares Zeichen hinweist, während in anderen Fällen leichte fibrinöse Auflagerungen an der Leberserosa auf die Anwesenheit entzündlicher Processe in dem Organ hindeuten; in den älteren Processen, für welche von E. Wagner der, wie mir scheint, sehr passende Name des Syphiloms eingeführt wurde, sind es bekanntlich die Umwandlungsvorgänge an den Zellanhäufungen, welche die Erkenntniss der specifischen Eigenschaften der Neubildung gestatten: die centrale Verfettung der Zellen, welche nun meistens eine fest zusammenhängende, speckige Masse bilden, wie sie schon das primäre Geschwür gewöhnlich charakterisirt, und die Bildung von Narbengewebe im Anfange, das zuerst aus Spindelzellen besteht, dann sich in derbes, fasriges Bindegewebe umwandelt. Dabei ist noch als etwas besonders Eigenthümliches hervorzuheben, dass diese ganze Bildung, soweit sie reicht, das normale Gewebe der Theile, in denen sie sich entwickelt, zerstört, so dass bei der Retraction des Narbengewebes Defecte und tief eingezogene, strahlige Narben entstehen.

Keine von diesen Bildungen aber, weder die Ablagerung lymphatischer Elemente, mag sie nun aus einer Theilung präexistirender Zellen oder aus einer Emigration weisser Blutkörperchen hervorgehen oder sich aus beiden Vorgängen zusammensetzen, bietet an und für sich etwas besonderes dar, welches hinreichte, um die Ursache der Veränderung zu erkennen. Auch der neuerdings gelieferte Nachweis sog. Riesenzellen in derartigen Bildungen fällt nur insofern ins Gewicht, als durch denselben die Ansicht Einiger widerlegt wird, welche in denselben die specifischen Elemente des Tuberkels entdeckt haben wollten. Ebensowenig wird Jemand den fettigen Umwandlungen und der Narbenbildung an sich specifische Eigenschaften beimessen wollen. Auch hier sind es vielmehr der ganze Habitus bei gröberer Betrachtung, die Verbreitung, die Folgezustände für die befallenen Gewebe, welche die Anhaltspunkte für die Diagnose liefern. Es kommt noch dazu, dass nicht immer diese vorzugsweise als charakteristisch ausgegebenen Formen vorkommen, sondern dass nicht selten der Verlauf der Localerkrankung sich vielmehr dem

Bilde einer gewöhnlichen Entzündung annähert. Daher ist es gekommen, dass namentlich die syphilitischen Encephalitiden, Pneumonien und die syphilitische Endarteriitis so spät und z. Th. noch immer in unvollkommener Weise zur Anerkennung gelangt sind. Wenn irgend wo, so offenbart sich in diesen Fällen die Unzulänglichkeit des cellular-pathologischen Systems; während dasselbe allerdings wesentlich zur Vervollständigung unserer pathologischen Anschauungen beigetragen hat, war seine Wirksamkeit doch nur eine begrenzte, und musste eine Zeit lang die Befürchtung gehegt werden, dass die pathologische Anatomie überhaupt gegenüber berechtigten Anforderungen der Pathologie, welche sich mit dem lebenden Object beschäftigt, insufficient bleiben möchte. Es war in der That während einiger Zeit unverkennbar, dass sich wiederum zwischen pathologischen Anatomen und Klinikern eine Kluft zu bilden begann, wie sie vordem freilich in viel grösserer Ausdehnung bestanden, als die pathologische Anatomie eine Sammlung von Naturspielen darstellte. Wie oft kam der pathologische Anatom, in dessen Geiste sich mit Recht jenes typische Bild der syphilitischen Neubildung befestigt hatte, welches wir oben in kurzen Zügen angedeutet, in die üble Lage, am Secirtisch entweder ein „Ignoramus“ auszusprechen oder sich mit bedenklichem Kopfschütteln über die Diagnose der Herren Collegen von der Klinik zu entfernen.

Nicht alle Kliniker waren, wie der milde, edle Albert von Gräfe, der manche seiner Kranken bis an ihr Lebensende erhielt, um die Autopsie machen zu lassen und bei negativem Ergebniss, z. B. in einem Fall von syphilitischer Amaurose, den ich für ihn secirte, sich zu bemerken begnügte: „Ihr werdet es schon herausfinden.“ Freilich kennen wir jetzt die syphilitische Arteriitis, die ebenso in der Retina zur Atrophie der nervösen Gebilde führt, wie dies Heubner für das Gehirn nachgewiesen hat. Allein, wenn einmal auch diese, wie jede andere palpable Veränderung fehlt, wie dies factisch vorkommt, was liegt dann näher, als es auszusprechen, dass die pathologische Anatomie die berechtigten Forderungen der Klinik nicht erfülle, dass zwischen ihrer und der klinischen Auffassung eine unaufgeklärte Dissonanz besteht? So gingen eine Zeit lang „klinische und anatomische Auffassung“ der Krankheitsprocesse wie ein Paar gesonderte Ströme durch die medicinische Literatur. Wo werden sie zusammentreffen? Das war eine Frage, so dunkel wie diejenige nach den Quellen des Nils; aber dass sie gelöst werden müsse, steht ebenso fest wie die Lösung jener geographischen Frage nun endlich gelungen ist. In der That ist sie bereits gelöst durch den

Nachweis der präcellulären Veränderungen, der organisirten Natur der pathogenen Fermente. Es ist dabei nicht nothwendig, dass die eine Lehre die andere vernichte, nur müssen wir verlangen, dass dasjenige Wissen, welches nur einen Theil unserer Erkenntniss umfasst, sich nicht für das vollständige, alle Bedürfnisse der Wissenschaft befriedigende ausgebe.

Wir können keine Cellularpathologie als Inbegriff des gesammten pathologischen Wissens anerkennen, wohl aber wollen wir die cellularen Anschauungen als wesentliche Bestandtheile unserer wissenschaftlichen Erkenntniss betrachten und werth halten.

Diese Differenz ist scharf festzuhalten, und ohne ihre Anerkennung wird es nicht gelingen, die Aufgaben der wissenschaftlichen Forschung so zu formuliren, dass sie allen Anforderungen, welche von Seite der Aerzte gestellt werden müssen, entsprechen.

Man kann gegen diese strenge, aber, unserer Anschauung nach, unabweisliche Forderung nun nicht, wie dies ebenfalls und zwar von sehr werthgeschätzter Seite geschehen ist, den Einwand erheben, dass die Erforschung der im erkrankten Körper stattfindenden Vorgänge, die Freude am Geschehen im Organismus, Ziel und Grenze unserer Wissenschaft bestimme. Denn es handelt sich, wie gerade die Geschichte der Syphilis auf das deutlichste zeigt, nicht um einmalige, sondern um oftmals das ganze Leben hindurch fortwirkende Ursachen, welche zu wiederholten Auslösungen anomaler Zellthätigkeit Veranlassung geben. Gewiss mag es dem Einzelnen gestattet sein, ein enger begrenztes Gebiet für seine Specialforschung sich auszuwählen; nur auf diesem Wege wird es gelingen, die immer schwieriger werdenden Aufgaben zu bewältigen; aber den wesentlichen Inhalt der Wissenschaft werden nur allgemeiner gestellte Probleme erweitern und wird die Specialforschung nur an der Hand solcher fruchtbringend wirken. Sehen wir denn nicht in unserer vielgeschäftigen Zeit, wie viele treffliche Kräfte unter dieser Ziellosigkeit leiden? Freilich ist Alles gut und schön, was unsere Kenntniss erweitert und wollen wir keineswegs den „selbstständigen Werth des Wissens", welchen Rokitansky so klar in einer seiner trefflichsten Reden dargelegt hat, im Mindesten in Zweifel ziehen und das rohe Nützlichkeitsprincip auch in der Wissenschaft befürworten. Allein es gibt eben fruchtbare und unfruchtbare Arbeitsziele, wie es gerade und krumme Wege in der Natur gibt; auf beiden gelangt man wohl endlich ans Ziel, aber in verschiedener Zeit und, da Zeitverlust in der medicinischen Erkenntniss Menschenverlust bedeutet, so wird uns wohl Niemand verübeln können, wenn wir dazu er-

mahnen, gerade auf das Ziel loszusteuern, welches nun einmal durch die Entwicklung der Wissenschaft bezeichnet wurde.

Die Frage nach den präcellulären Vorgängen bei der syphilitischen Infection ist nun gewiss oft erhoben, aber niemals ernstlich in Angriff genommen worden. Die Wiener Schule hatte sich für diese und ähnliche Fälle eine Art Schema zurechtgelegt, welches auf ziemlich alle Infectionen passte, erst sollte Röthung, Schwellung u. s. w. eintreten, die sog. Entzündungssymptome in grösserer oder geringerer Vollständigkeit, dann erst die Exsudation, Eiterung u. s. w. erfolgen. Die Cellularpathologie berücksichtigte diese Vorstadien überhaupt nicht; noch die letzten Bearbeiter des Gegenstandes, wie Unna in seiner Arbeit über die Induration, scheinen völlig befriedigt zu sein durch den Befund der zelligen Infiltration, und verzichten einfach auf die Untersuchung dessen, was derselben vorangeht. Man nahm wohl an, dass diese Vorstadien überhaupt anatomisch nicht fassbar seien, was erst noch zu ermitteln wäre. Gerade die frische syphilitische Induration böte für die Entscheidung dieser Frage besonders günstige Chancen dar, seitdem die Exstirpation derselben zum Zweck der Verhütung der Weiterverbreitung des Giftes, zuerst von Hueter geübt wurde. Letzterer, der von berechtigten theoretischen Betrachtungen geleitet wurde, scheint freilich nicht besonders günstige Erfolge gehabt zu haben; doch hing dieses nur von dem Krankenmaterial ab, wie die besseren Erfolge lehren, welche F. J. Pick und Auspitz später hatten. Man sieht also, dass man sich auch durch negative Resultate nicht abschrecken lassen darf.

Eine Reihe weiterer Versuche, in die Natur des syphilitischen Contagiums tiefere Einsicht zu erlangen, wurde auf experimentellem Wege angestellt. Zuerst kamen die Infectionsversuche am Menschen, welche indess nur wenig befriedigende Resultate geben konnten, da sie die Untersuchung des Resultates nur in beschränktem Maasse gestatten. Wir verdanken ihnen im Ganzen nur jene grosse Reihe unfruchtbarer Discussionen, welche in der Aufstellung des weichen, harten und gemischten syphilitischen Geschwürs gipfelten. Die nahe liegende Folgerung, dass das Geschwürsecret, nicht immer die gleiche infectiöse Beschaffenheit besitzend, dieselbe gewissen körperlichen Beimischungen verdankt, die in wechselnder Menge und Vertheilung in demselben vorhanden sein können, scheint nicht gezogen zu sein.

Einen weiteren, bedeutenden Fortschritt in dieser Beziehung brachten dagegen die Versuche Waller's, welche das Blut Syphilitischer als den Träger der Infection nachwiesen, aber zugleich

chlorsaure Kali und ebenso das in der Harnblase befindliche bei dem dauernden Contact mit den erkrankten Wandungen von diesen zum Theil reducirt wird, dass es durch Abgabe seines Sauerstoffs *in statu nascendi* eine anhaltende und gelinde Aetzwirkung ausübt und dadurch die Heilung herbeiführt. Es geschähe dann das Nämliche, als wenn wir eine sehr verdünnte Lösung von Silbersalpeter applicirt hätten, denn auch dieser wirkt ätzend dadurch, dass er sich seines Sauerstoffs entledigt.[1]) Gelinde Behandlung katarrhalisch erkrankter Schleimhäute mit Höllenstein ruft besseres Wachsthum des Epithels hervor. Vielleicht verrichtet das chlorsaure Kali, indem es zu Chlorkalium wird, nichts weiter als das.

Eine der Erklärungen, welche man bisher für die ausgezeichnete Thätigkeit des Chlorats in manchen Schleimhauterkrankungen gegeben hat, ist die, es wirke durch Verengerung der Gefässe in den erkrankten Partien. Diese Hypothese ist jedoch ganz willkürlich; sie beruht auf keiner noch so kleinen beigebrachten physiologischen Beobachtung. Der Gedanke an eine Verwerthung des Sauerstoffs der Chlorate für den Organismus ist alt. Er wurde zur Zeit Lavoisier's von Fourcroy besprochen, später wiederholt von Anderen, meist in dem ich möchte sagen rohen Sinne, dass man einen Mangel gewöhnlichen Sauerstoffs im Blut durch die Einfuhr der Chlorate ausgleichen könne. Zugegeben, das chlorsaure Kali werde im Organismus ganz zerlegt, so wird doch die einfachste Betrachtung der Mengeverhältnisse des Sauerstoffs auf beiden Seiten für jene Deutung keine Möglichkeit übrig lassen. Weniger gerechtfertigt erscheint mir dagegen der Widerspruch gegen eine jedwede, auch partielle Sauerstoffabgabe. Er ist ebenfalls vielfach ausgesprochen worden. Ich will nur den neuesten Autor, welcher in dieser Frage gearbeitet hat, hier anziehen.

Rabuteau fand von 5 Grm. des Salzes, die er aufgenommen hatte, 4,873 im Harn wieder; der Rest von 0,127 kann bequem in den übrigen Excreten verschwunden sein, denn sie alle lassen das Chlorat leicht erkennen.[2]) Mithin, so sagt Rabuteau wörtlich,

---

1) Hierher gehört auch die von mir beschriebene antiseptische Wirkung der sauerstoffabgebenden Jodsäure (vgl. dieses Archiv. VIII. 329); ferner des an thierischen Geweben von Stöhr, Guttmann, B. Fränkel, erprobten Wasserstoffsuperoxyds (vgl. Berl. klin. Wochenschr. 1878. S. 573). Ueberall tritt da die scharfoxydirende Thätigkeit der eben freiwerdenden unter einander noch nicht zu inertem Gas gebundenen Sauerstoffatome hervor.

2) Ein Schüler von mir, Hr. Tacke, injicirte einem mittelstarken Hund subcutan 1,5 chlorsaures Kali in 40,0 Wasser. Nach 30 Minuten wurde von

erleidet das Kaliumchlorat in der Tiefe des Organismus keine Reduction.[1])

Ich glaube nicht, dass der genannte Autor berechtigt ist, aus seinem Versuch einen verneinenden Schluss betreff der Möglichkeit der partiellen Reduction des Chlorats im menschlichen Körper zu ziehen. Soviel sich ersehen lässt, hat er die 5 Grm. Kaliumchlorat bei ganz gesundem Leibe genommen. Erfahrungen aber negativer Art am Gesunden widerlegen nichts und beweisen nichts in Fragen, welche auf den Kranken zielen. Dafür existiren so viele Beispiele, dass eine specielle Angabe nicht noththut. Und selbst wenn der Versuch von Rabuteau an einem hochgradig stomacacischen Kranken angestellt worden wäre und das gleiche Ergebniss gehabt hätte, so wäre es doch nicht in diesem Sinne zu verwenden gewesen. Die Quantität des zur Reduction und damit zur Wirksamkeit gelangenden Chlorats kann möglicherweise eine so kleine sein, dass sie sich in den unvermeidlichen Fehlerquellen der chemischen Analyse verbirgt und sogar in einer wiederholten Anstellung nicht zu Tage träte. Im Uebrigen sagt Rabuteau selbst an der nämlichen Stelle, dass das Chlorat „toutefois“ im Darmkanal durch den Contact mit Schwefelwasserstoff und Schwefelammonium sich reducire. Ich wüsste keinen Grund, warum das auf der Schleimhaut der ersten Wege, welche bei fauliger Entzündung an reducirenden Stoffen gewiss keinen Mangel haben, nicht ebenso gut soll geschehen können.

Aus den Worten Rabuteau's zu schliessen, hat auch Isambert, welcher über die giftigen Eigenschaften, über Ausscheidung u. s. w. des chlorsauren Kalis das Meiste lieferte, keine Untersuchungen angestellt, die für die Unzerstörbarkeit der Chlorsäure im kranken Organismus beweisend wären. Mir sind solche ebenfalls nicht bekannt geworden.

Auf die lebenden Gebilde der gewöhnlichen Fäulnissmischungen kommen dem chlorsauren Kali jedenfalls nur sehr schwache Einwirkungen zu. Vor längerer Zeit schon habe ich für einen Fall das berichtet[2]), und in diesem Jahr wurde es durch einen Schüler von Edlefsen für verschiedene andere fäulnissfähige und ungeachtet seiner Anwesenheit faulende Substanzen mit dem nämlichen Erfolg

---

einer Trachealwunde aus das Ende einer Federfahne in einen Bronchus eingeführt, einigemal um ihre Achse gedreht, herausgezogen und mit Wasser abgespült. Dieses gab dann eine kräftige Reaction auf das Chlorat.

1) Eléments de Thérapeutique. 1877. 214.

2) Die Wirkung antiseptischer Stoffe auf die Infusorien von Pflanzenjauche. Centralbl. f. d. med. W. 1867. S. 306.

geprüft.[1]) Zur Aufklärung seiner Wirksamkeit auf erkrankten Schleimhäuten folgt daraus, dass wir es nicht als directes Antisepticum im gewöhnlichen Sinne ansprechen können. Ist die Ansicht, welche ich an meine Versuche geknüpft habe, richtig, so würde das chlorsaure Kali in den parasitären Mundentzündungen die Parasiten beseitigen durch Aufbesserung des Bodens, auf welchem sie wuchern, d. h. durch Anregung des Wachsthums der gesunden Gewebe, welche durch sie geschädigt werden.

Bonn, 18. October 1878.

---

1) W. Kosegarten, Der Einfluss des Kali chloricum und des Borax auf niedere pflanzliche Organismen untersucht rücksichtlich ihrer Anwendung beim Soor. Inaug.-Dissert. Kiel 1878.

IX.

Besprechungen.

Sur le sort des tissus implantés dans l'organisme par le Dr. F. Wilh. Zahn. Congrès médical international de Genève. Section de biologie.

Nachdem Z. eine gewisse Unterscheidung zwischen der eigentlichen Transplantation (Pfropfung), der Implantation und der Einführung fremder Körper in den Organismus aufrecht erhalten wissen will, gibt er einen historischen Ueberblick über diese Frage, und geht sodann an die Darlegung seiner Versuche, die sich mit der Implantation befassten und meist an Kaninchen angestellt wurden. Die Orte für die Implantation waren: das subcutane und subconjunctivale Zellgewebe, die vordere Augenkammer, die Unterkieferdrüse, die Nieren, Hoden und der Gefässapparat, vorwiegend jedoch die vordere Augenkammer und die Nieren, als die besten Gegenden hierfür. Bei den ersten, mit hyalinem Knorpelgewebe (von Rippen Erwachsener) angestellten Versuchen zeigte sich in keinem Falle eine Vergrösserung durch Proliferation, sondern das implantirte Stück war in neugebildetes Bindegewebe eingehüllt, die zelligen Elemente des Knorpels waren fettig degenerirt, die Intercellularsubstanz intact. Im Gegensatze zu diesen Resultaten stehen nun die ganz überraschenden Erfolge, die bei Anwendung von embryonalem Gewebe erzielt wurden.

Sehr geringe Quantitäten embryonalen Knorpelgewebes in Amnionflüssigkeit vertheilt, in die Jugularvene injicirt, liessen am 50. Tage nach der Operation um die Injectionsstelle an der Vene zwei bis erbsengrosse Knoten von hyalinem Knorpelgewebe erkennen, ferner in den Lungen besonders an der Oberfläche zahlreiche knorpelige Knoten, die im Innern auch zum Theil verkalkt waren. Dieselben günstigen Erfolge mit embryonalem Gewebe fanden sich auch bei Thieren verschiedener Gattung (Katze und Kaninchen). Z. versuchte nun auch pathologische Neubildungen zu übertragen, und zwar Stücke von einem frisch exstirpirten Enchondrom des Oberkiefers einer alten Frau. Die in die vordere Augenkammer implantirten Stücke wurden fast vollständig resorbirt. Nach Injection in die Blutbahn fanden sich bei einem Versuchsthiere in der Lunge zwei kleine knorpelige Knoten in Resorption begriffen, bei einem anderen Versuchsthiere ein grösserer mit Zellenproliferation.

Gegenüber diesen Versuchen mit Implantation von Neubildungen und zur Erklärung der doch immerhin nur geringen positiven Resultate sei hier auf den Gesichtspunkt hingewiesen, der von Klebs vor längerer Zeit bereits aufgestellt worden, wonach der Etablirung einer Geschwulst erst eine Veränderung der allgemeinen Ernährungsverhältnisse des Organs vorangehen müsse.

Zahn hat nun ferner gefunden, dass fötales Knochengewebe dasselbe Verhalten zeigt wie der Knorpel, ja dass auch ganze Organe, z. B. ein Femur, weiter wachsen, indem sie sich zum Theil der Form des Organs, in welches sie eingeführt sind, accommodiren. Ausserdem kommt es zur Exostosen- und Enchondrombildung auf den Dia- resp. Epiphysen.

Weitere Versuche bezüglich anderer Gewebe werden noch fortgesetzt. Z. findet aus diesen Versuchen, dass die Eigenschaft, wonach dieselben fötalen Gewebe verschiedener Thiere einander äquivalent sind, auch den pathologischen Geweben zukomme, und dass dadurch diese embryonalen Gewebe sich wieder mehr den Neoplasmen nähern und er sieht in diesen durch Experimente gestützten Thatsachen einen positiven Beleg für die Lehre Virchow's bezüglich der Genese gewisser Tumoren.

Dr. J. Soyka.

X.

Berichtigung,

betreffend den Pulsus bigeminus. Von Prof. Dr. Sommerbrodt in Breslau.

In dem vor Kurzem in diesem Archiv erschienenen Aufsatze von Herrn Prof. Dr. Knoll in Prag: „Beiträge zur Kenntniss der Pulscurve" schreibt derselbe (S. 412): „Ich sehe daher keine Nöthigung ein zur Erklärung der bisher vorliegenden Beobachtungen von Pulsus bigeminus mit Sommerbrodt eine rhythmisch wiederkehrende Verlangsamung des Herzschlages anzunehmen."

Ich habe gerade das Gegentheil behauptet. In der Abhandlung „Ueber Allorhythmie und Arhythmie des Herzens und deren Ursachen"[1]) habe ich mit Bezug auf die bis dahin bekannten Beobachtungen von Pulsus bigeminus gesagt: Es handelt sich um „eine rhythmisch wiederkehrende **Beschleunigung** der Herzaction, begleitet oder gefolgt von Kraftverminderung oder vollkommener Herzpause, d. i. der Ausdruck von vermindertem Reiz auf die Ganglienzellen und Vagusendigungen im Herzen."

Ich werde nächstens weitere Belege für diese Behauptung mittheilen.

Bemerkung zu vorstehender Berichtigung. Die von Prof. Sommerbrodt angeführte Stelle seiner Abhandlung, in welcher er seine, übrigens nur in der Ausdrucksweise neue Auffassung der von früheren Beobachtern publicirten Bigeminus-Curven ausspricht, ist mir keineswegs entgangen. Allein auf S. 400—403 jener Abhandlung bildet er unter Curve 5—13 arhythmische Pulse mit unterlaufendem exquisiten Bigeminus und Trigeminus ab, aus denen er folgert (S. 409): dass es neben der „Allorhythmie" durch rhythmisch wiederkehrende Beschleunigung eine „Allorhythmie" gebe, die durch rhythmisch wiederkehrende anfängliche Verlangsamung der Herzaction mit übergrosser Kraftentfaltung, gefolgt von Beschleunigung und Kraftverminderung bedingt ist.

Die Nöthigung zu dieser durchwegs neuen Annahme behufs Erklärung irgend einer der vorliegenden Pulscurven mit „allorhythmischem" Puls, für den mir der Bigeminus das Paradigma lieferte, war es nun was ich bestritt, ohne auf den anderweitigen Inhalt jener Abhandlung einzugehen.

Knoll.

---

1) Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. XIX. Bd.

XI.

Das Contagium der Syphilis.

Eine experimentelle Studie.

Von

E. Klebs.

(Hierzu Tafel I—IV.)

Einleitung.

Die Aufgaben jeder wissenschaftlichen Forschung, das eigentliche Wesen der Erscheinungen in ihren ersten Anfängen und nach ihren wahren Ursachen zu erkennen, hat auch in der Pathologie zu einer Reihe neuer Aufgaben und Probleme geführt, welche, einmal aufgestellt, nicht mehr der Vergessenheit überliefert werden können. Dennoch ist es auffallend, dass die Ermittelung der Krankheitsursachen selbst in denjenigen Fällen, in denen die Specificität derselben so auf der Hand liegt, wie bei der Syphilis, dass specifische und syphilitische Infection lange Zeit als identische Ausdrücke für Bezeichnung desselben Vorgangs gebraucht wurden, bis dahin nicht ernstlicher in Angriff genommen wurde. Wir kennen die Folgen des Processes im Körper so genau, dass selbst die geringsten Reste desselben, gewisse Formen der Narbe in älteren und selbst nur mikroskopisch erkennbare Veränderungen in jüngeren Formen, wie die Leberaffection bei hereditärer Syphilis der Neugeborenen eine vollkommen sichere Diagnose gestatten. Es könnte diese Feinheit der Diagnose zu einer Apologie der cellular-pathologischen Anschauungen ausgenutzt werden und geschieht dieses in der That noch vielfach von so hervorragenden Forschern, dass es sich der Mühe verlohnt, die Berechtigung dieser Auffassung zu prüfen. Hier kann dies nur mit Bezug auf den vorliegenden Gegenstand und mit wenigen Worten geschehen; an anderem Orte (auf der 51. deutschen Naturforscherversammlung) soll der Frage eine eingehendere und umfassendere Behandlung gewidmet werden.

Thatsächlich also sehen wir, dass durch die Vermittelung der

pathologisch-histologischen Forschung auf diesem Gebiete unsere Einsicht so bedeutend erweitert ist, dass, wie der Urheber der Cellularpathologie dies höchst treffend ausdrückte, wir bei der Betrachtung der betreffenden Veränderungen am Lebenden und an der Leiche mikroskopisch denken gelernt haben; d. h. wir haben durch Combination zahlreicher Einzelfälle in Erfahrung gebracht, dass gewisse miliare Zellanhäufungen in der Leber bei syphilitischen Neugeborenen vorkommen, auf welche bisweilen gar kein makroskopisch sichtbares Zeichen hinweist, während in anderen Fällen leichte fibrinöse Auflagerungen an der Leberserosa auf die Anwesenheit entzündlicher Processe in dem Organ hindeuten; in den älteren Processen, für welche von E. Wagner der, wie mir scheint, sehr passende Name des Syphiloms eingeführt wurde, sind es bekanntlich die Umwandlungsvorgänge an den Zellanhäufungen, welche die Erkenntniss der specifischen Eigenschaften der Neubildung gestatten: die centrale Verfettung der Zellen, welche nun meistens eine fest zusammenhängende, speckige Masse bilden, wie sie schon das primäre Geschwür gewöhnlich charakterisirt, und die Bildung von Narbengewebe im Anfange, das zuerst aus Spindelzellen besteht, dann sich in derbes, fasriges Bindegewebe umwandelt. Dabei ist noch als etwas besonders Eigenthümliches hervorzuheben, dass diese ganze Bildung, soweit sie reicht, das normale Gewebe der Theile, in denen sie sich entwickelt, zerstört, so dass bei der Retraction des Narbengewebes Defecte und tief eingezogene, strahlige Narben entstehen.

Keine von diesen Bildungen aber, weder die Ablagerung lymphatischer Elemente, mag sie nun aus einer Theilung präexistirender Zellen oder aus einer Emigration weisser Blutkörperchen hervorgehen oder sich aus beiden Vorgängen zusammensetzen, bietet an und für sich etwas besonderes dar, welches hinreichte, um die Ursache der Veränderung zu erkennen. Auch der neuerdings gelieferte Nachweis sog. Riesenzellen in derartigen Bildungen fällt nur insofern ins Gewicht, als durch denselben die Ansicht Einiger widerlegt wird, welche in denselben die specifischen Elemente des Tuberkels entdeckt haben wollten. Ebensowenig wird Jemand den fettigen Umwandlungen und der Narbenbildung an sich specifische Eigenschaften beimessen wollen. Auch hier sind es vielmehr der ganze Habitus bei gröberer Betrachtung, die Verbreitung, die Folgezustände für die befallenen Gewebe, welche die Anhaltspunkte für die Diagnose liefern. Es kommt noch dazu, dass nicht immer diese vorzugsweise als charakteristisch ausgegebenen Formen vorkommen, sondern dass nicht selten der Verlauf der Localerkrankung sich vielmehr dem

Bilde einer gewöhnlichen Entzündung annähert. Daher ist es gekommen, dass namentlich die syphilitischen Encephalitiden, Pneumonien und die syphilitische Endarteriitis so spät und z. Th. noch immer in unvollkommener Weise zur Anerkennung gelangt sind. Wenn irgend wo, so offenbart sich in diesen Fällen die Unzulänglichkeit des cellular-pathologischen Systems; während dasselbe allerdings wesentlich zur Vervollständigung unserer pathologischen Anschauungen beigetragen hat, war seine Wirksamkeit doch nur eine begrenzte, und musste eine Zeit lang die Befürchtung gehegt werden, dass die pathologische Anatomie überhaupt gegenüber berechtigten Anforderungen der Pathologie, welche sich mit dem lebenden Object beschäftigt, insufficient bleiben möchte. Es war in der That während einiger Zeit unverkennbar, dass sich wiederum zwischen pathologischen Anatomen und Klinikern eine Kluft zu bilden begann, wie sie vordem freilich in viel grösserer Ausdehnung bestanden, als die pathologische Anatomie eine Sammlung von Naturspielen darstellte. Wie oft kam der pathologische Anatom, in dessen Geiste sich mit Recht jenes typische Bild der syphilitischen Neubildung befestigt hatte, welches wir oben in kurzen Zügen angedeutet, in die üble Lage, am Secirtisch entweder ein „Ignoramus" auszusprechen oder sich mit bedenklichem Kopfschütteln über die Diagnose der Herren Collegen von der Klinik zu entfernen.

Nicht alle Kliniker waren, wie der milde, edle Albert von Gräfe, der manche seiner Kranken bis an ihr Lebensende erhielt, um die Autopsie machen zu lassen und bei negativem Ergebniss, z. B. in einem Fall von syphilitischer Amaurose, den ich für ihn secirte, sich zu bemerken begnügte: „Ihr werdet es schon herausfinden." Freilich kennen wir jetzt die syphilitische Arteriitis, die ebenso in der Retina zur Atrophie der nervösen Gebilde führt, wie dies Heubner für das Gehirn nachgewiesen hat. Allein, wenn einmal auch diese, wie jede andere palpable Veränderung fehlt, wie dies factisch vorkommt, was liegt dann näher, als es auszusprechen, dass die pathologische Anatomie die berechtigten Forderungen der Klinik nicht erfülle, dass zwischen ihrer und der klinischen Auffassung eine unaufgeklärte Dissonanz besteht? So gingen eine Zeit lang „klinische und anatomische Auffassung" der Krankheitsprocesse wie ein Paar gesonderte Ströme durch die medicinische Literatur. Wo werden sie zusammentreffen? Das war eine Frage, so dunkel wie diejenige nach den Quellen des Nils; aber dass sie gelöst werden müsse, steht ebenso fest wie die Lösung jener geographischen Frage nun endlich gelungen ist. In der That ist sie bereits gelöst durch den

Nachweis der präcellulären Veränderungen, der organisirten Natur der pathogenen Fermente. Es ist dabei nicht nothwendig, dass die eine Lehre die andere vernichte, nur müssen wir verlangen, dass dasjenige Wissen, welches nur einen Theil unserer Erkenntniss umfasst, sich nicht für das vollständige, alle Bedürfnisse der Wissenschaft befriedigende ausgebe.

Wir können keine Cellularpathologie als Inbegriff des gesammten pathologischen Wissens anerkennen, wohl aber wollen wir die cellularen Anschauungen als wesentliche Bestandtheile unserer wissenschaftlichen Erkenntniss betrachten und werth halten.

Diese Differenz ist scharf festzuhalten, und ohne ihre Anerkennung wird es nicht gelingen, die Aufgaben der wissenschaftlichen Forschung so zu formuliren, dass sie allen Anforderungen, welche von Seite der Aerzte gestellt werden müssen, entsprechen.

Man kann gegen diese strenge, aber, unserer Anschauung nach, unabweisliche Forderung nun nicht, wie dies ebenfalls und zwar von sehr werthgeschätzter Seite geschehen ist, den Einwand erheben, dass die Erforschung der im erkrankten Körper stattfindenden Vorgänge, die Freude am Geschehen im Organismus, Ziel und Grenze unserer Wissenschaft bestimme. Denn es handelt sich, wie gerade die Geschichte der Syphilis auf das deutlichste zeigt, nicht um einmalige, sondern um oftmals das ganze Leben hindurch fortwirkende Ursachen, welche zu wiederholten Auslösungen anomaler Zellthätigkeit Veranlassung geben. Gewiss mag es dem Einzelnen gestattet sein, ein enger begrenztes Gebiet für seine Specialforschung sich auszuwählen; nur auf diesem Wege wird es gelingen, die immer schwieriger werdenden Aufgaben zu bewältigen; aber den wesentlichen Inhalt der Wissenschaft werden nur allgemeiner gestellte Probleme erweitern und wird die Specialforschung nur an der Hand solcher fruchtbringend wirken. Sehen wir denn nicht in unserer vielgeschäftigen Zeit, wie viele treffliche Kräfte unter dieser Ziellosigkeit leiden? Freilich ist Alles gut und schön, was unsere Kenntniss erweitert und wollen wir keineswegs den „selbstständigen Werth des Wissens", welchen Rokitansky so klar in einer seiner trefflichsten Reden dargelegt hat, im Mindesten in Zweifel ziehen und das rohe Nützlichkeitsprincip auch in der Wissenschaft befürworten. Allein es gibt eben fruchtbare und unfruchtbare Arbeitsziele, wie es gerade und krumme Wege in der Natur gibt; auf beiden gelangt man wohl endlich ans Ziel, aber in verschiedener Zeit und, da Zeitverlust in der medicinischen Erkenntniss Menschenverlust bedeutet, so wird uns wohl Niemand verübeln können, wenn wir dazu er-

mahnen, gerade auf das Ziel loszusteuern, welches nun einmal durch die Entwicklung der Wissenschaft bezeichnet wurde.

Die Frage nach den präcellulären Vorgängen bei der syphilitischen Infection ist nun gewiss oft erhoben, aber niemals ernstlich in Angriff genommen worden. Die Wiener Schule hatte sich für diese und ähnliche Fälle eine Art Schema zurechtgelegt, welches auf ziemlich alle Infectionen passte, erst sollte Röthung, Schwellung u. s. w. eintreten, die sog. Entzündungssymptome in grösserer oder geringerer Vollständigkeit, dann erst die Exsudation, Eiterung u. s. w. erfolgen. Die Cellularpathologie berücksichtigte diese Vorstadien überhaupt nicht; noch die letzten Bearbeiter des Gegenstandes, wie Unna in seiner Arbeit über die Induration, scheinen völlig befriedigt zu sein durch den Befund der zelligen Infiltration, und verzichten einfach auf die Untersuchung dessen, was derselben vorangeht. Man nahm wohl an, dass diese Vorstadien überhaupt anatomisch nicht fassbar seien, was erst noch zu ermitteln wäre. Gerade die frische syphilitische Induration böte für die Entscheidung dieser Frage besonders günstige Chancen dar, seitdem die Exstirpation derselben zum Zweck der Verhütung der Weiterverbreitung des Giftes, zuerst von Hueter geübt wurde. Letzterer, der von berechtigten theoretischen Betrachtungen geleitet wurde, scheint freilich nicht besonders günstige Erfolge gehabt zu haben; doch hing dieses nur von dem Krankenmaterial ab, wie die besseren Erfolge lehren, welche F. J. Pick und Auspitz später hatten. Man sieht also, dass man sich auch durch negative Resultate nicht abschrecken lassen darf.

Eine Reihe weiterer Versuche, in die Natur des syphilitischen Contagiums tiefere Einsicht zu erlangen, wurde auf experimentellem Wege angestellt. Zuerst kamen die Infectionsversuche am Menschen, welche indess nur wenig befriedigende Resultate geben konnten, da sie die Untersuchung des Resultates nur in beschränktem Maasse gestatten. Wir verdanken ihnen im Ganzen nur jene grosse Reihe unfruchtbarer Discussionen, welche in der Aufstellung des weichen, harten und gemischten syphilitischen Geschwürs gipfelten. Die nahe liegende Folgerung, dass das Geschwürsecret, nicht immer die gleiche infectiöse Beschaffenheit besitzend, dieselbe gewissen körperlichen Beimischungen verdankt, die in wechselnder Menge und Vertheilung in demselben vorhanden sein können, scheint nicht gezogen zu sein.

Einen weiteren, bedeutenden Fortschritt in dieser Beziehung brachten dagegen die Versuche Waller's, welche das Blut Syphilitischer als den Träger der Infection nachwiesen, aber zugleich

zeigten, dass diese Fähigkeit eine wechselnde, auf kürzere Zeiträume beschränkte ist. Es wurde hierdurch die frühere Annahme von der syphilitischen Diathese widerlegt, welche von der löslichen Natur des Giftes ausging.

Endlich ist auch das Thierexperiment unternommen worden, doch im Ganzen mit wenig Erfolg, indem die Fragestellung keine sachgemässe war. Ich gehe auf die einzelnen Versuche nicht ein, da sie im besten Falle höchstens erweisen, dass es auch Thiere gibt, auf welche Syphilis übertragen werden kann, und verweise auf die neuerdings von Bäumler (v. Ziemssen's Handbuch) gegebene Zusammenstellung. Ueberdies ist der Nachweis weiterer Verbreitung sog. secundär syphilitischer Veränderungen nur in unvollkommener Weise geleistet und möchte selbst der von Lancereaux mitgetheilte Fall noch manche Zweifel übrig lassen, welche durch die Beschreibung und Abbildung nicht gänzlich gehoben werden. Indess sind diese Versuche deshalb werthvoll, weil sie uns die Möglichkeit zeigen, auf diesem Wege die Natur des syphilitischen Contagiums zu ergründen.

Legen wir uns nun die Frage vor, wie dieses zu geschehen habe, so müssen wir auch hier, von einer bestimmten Theorie ausgehend, derselben entsprechend unsere Versuche einrichten. Erhalten wir positive Resultate, so ist die Frage entschieden, während bei negativem Erfolge entweder die Unrichtigkeit der Voraussetzung oder die Methode der Versuchsanordnung die Schuld tragen kann.

Indem auch bei dieser Affection die notorisch äusserst geringfügige Masse des übertragenen Stoffes zu weit verbreiteter und lang andauernder Infection, sowie zu einer enormen Vermehrung des Giftstoffes führt, andererseits aber auch, wie die angeführten Versuche beweisen, körperlicher Natur sein muss, dürfen wir die Hypothese aufstellen, dass das syphilitische Contagium den Charakter von Organismen besitze, sich wie diese in geeignetem Nährboden nach einmal erfolgter Uebertragung weiter entwickele und vermehre.

Ist diese Voraussetzung richtig, so ergibt sich für die Untersuchung derselbe Weg, welchen wir zuerst für diejenige des septischen Contagiums eingeschlagen haben: Organismen, welche im Thierkörper sich vermehren, müssen auch ausserhalb desselben zur Weiterentwicklung gebracht werden können, wenn man ihnen ein entsprechendes Nährmaterial zuführt und sie unter dieselben physikalischen Bedingungen bringt, welche sie im Körper vorfinden. Dass die besonderen Eigenschaften des lebenden Gewebes hierzu nothwendig seien, ist nach den bisher gemachten Erfahrungen nicht anzunehmen, obwohl nicht unmöglich. In der That wäre es ja denkbar, dass

diese Organismen sich ausschliesslich von lebendem Protoplasma ernährten. Hierüber kann indess nur der Versuch entscheiden.

Ist es möglich, Organismen, deren Keime aus dem erkrankten Körper herstammen, ausserhalb desselben zur Entwicklung zu bringen, so wäre es möglich, durch Uebertragung derselben auf geeignete Thiere bei diesen willkürlich die Krankheit hervorzurufen. Es wäre alsdann der Beweis geliefert, dass die aus dem ersten Object gewonnenen und cultivirten Organismen, die eigentlichen Träger der Infection, ja geradezu das Wesen der Krankheit, das Ens morbi, darstellen, zu welchem die Veränderungen der Gewebe, Zellen und übrigen Körperbestandtheile nur als ein Accidens hinzukommen, das nicht einmal in allen Fällen sich zu entwickeln braucht. Die typische Form der pathologischen Bildung hängt dann in erster Linie von den Eigenschaften des inficirten Körpers ab, sie kann fehlen oder nach Umständen mannigfach modificirt sein. Dagegen nöthigt die Identität der cultivirten und im erkrankten Körper gefundenen Organismen, diese als das eigentlich Wesentliche des Processes zu betrachten. —

Dieser an sich sehr einfache, durch die thatsächliche Erfahrung in einer Anzahl von Fällen bewährte Gang der Untersuchung erleidet nun allerdings nicht selten Abänderungen, die durch die Verhältnisse des einzelnen Falls oder durch die Unvollkommenheit unserer Untersuchungsmittel veranlasst werden.

Was zunächst die letztere betrifft, so sind es zweierlei Uebelstände, welche sich der Ausführung dieses Planes entgegenstellen; einmal die Schwierigkeit von Reinculturen, das andere Mal die Mängel unserer optischen Untersuchungsmethode.

Kann man überhaupt von diesen allerkleinsten Wesen, gegen welche ein rothes Blutkörperchen, von dem 5,5 Millionen in einem Cubikmillimeter Blut sich befinden, ein wahrer Elephant ist, reine Züchtungen erhalten? Die Meinungen sind darüber getheilt, indem noch immer die Einen, darunter Hueter, der sonst so wacker für die mycotische Infectionstheorie eintritt, die Uebergangsfähigkeit der einen in die andere Form annehmen, Andere, darunter wohl die meisten Botaniker, vor Allen der um diese Frage und damit um unsere Wissenschaft so hochverdiente F. Cohn an der Artbesonderheit der einzelnen Formen festhalten. Aber auch unter den letzteren kommen noch erhebliche Differenzen vor, indem Cohn und mit ihm Koch die Selbstständigkeit der Stäbchen- und der Körnchenform für gesichert halten, so dass aus einem Bacterium niemals Micrococcus und umgekehrt hervorgeht. Wie Koch mir mittheilte, ist er der Meinung, dass alle stäbchenförmigen Schistomyceten als Ba-

cillen zu betrachten sind. Mein eigener Standpunkt unterscheidet sich von dem letzteren nicht so sehr wesentlich, dass nicht, an der Hand neuer Erfahrungen, eine Verständigung möglich wäre. Allerdings sehe ich mich genöthigt, den Uebergang von Stäbchen- in Kugelformen anzunehmen, namentlich in Folge meiner im 1. Bande dieses Archivs mitgetheilten Glaskammerculturen von Microsporon septicum, bei denen unmittelbar unter den Augen des Beobachters sich dieser Uebergang vollzog; aber ich halte mich ebenso für berechtigt zuzulassen, wie ich dies auch mehrfach ausgesprochen habe, dass es gewisse Formen gibt, welche vorzugsweise Stäbchen bilden und andere, welche ausschliesslich oder vorzugsweise die Körnchenform bewahren, bei denen Stäbchen nur in vorübergehender Weise auftreten, keine dauernden Gebilde darstellen, wie z. B. bei den Monadinen, bei denen das bewegliche Stäbchen immer wieder und sehr bald sich theilt und in Körner zerfällt. Uebrigens ist auch hier die Grenze zwischen einem Korn und einem kurzen Stäbchen nur schwer zu ziehen und will ich sehr gern jene Möglichkeit zugeben, welche Koch, dem ich mannigfache Aufklärung über die Ansichten der Breslauer botanischen Schule verdanke, mir gegenüber hervorhob. Es würde dann eben nicht jedes Körnchen oder jeder Micrococcus den anderen gleichwerthig sein und geringe Differenzen in der Länge zweier Achsen solcher Körperchen eine viel höhere Bedeutung haben, als ich bis jetzt geneigt war zuzulassen. Indess ist dieser Unterschied sichtlich kein principieller und hoffe ich, dass sich hierüber eine Einigung wird erzielen lassen. Ganz entscheidend hierfür wäre es, wenn, wie Koch annimmt, sämmtliche hierher gehörigen Stäbchenbildungen sich als Bacillen erweisen würden. Da ich erst durch ihn bei einer Zusammenkunft von dieser Auffassung hörte, kann ich mich vorläufig noch nicht bestimmt darüber aussprechen. Allerdings ist es mir selbst bei lange fortgesetzten Culturen in grösserem Maassstabe, über die ich baldigst berichten werde, aufgefallen, dass schliesslich Sporenbildungen, wie bei den Bacillen, auftreten in Formen, bei denen ich sie früher nicht beobachtet, so bei Cultur von septischen und pneumonischen Flüssigkeiten. Ich gestehe, dass ich dieselben bis jetzt für Verunreinigungen gehalten, die dem ursprünglichen Material anhafteten und schliesslich die übrigen Formen überwuchert hatten. Natürlich bin ich aber auch jetzt nicht in der Lage, die Bacillen-Natur der Mikrosporinen und der Monadinen für bewiesen zu erachten. Hierzu ist nothwendig, dass, indem man von den erkrankten Organen ausgeht, die Culturen der aus diesen gewonnenen Substanzen immer wieder schliesslich zur Bildung von Ba-

cillensporen führen, was bis jetzt auch von Seiten der genannten Forscher nicht geschehen ist.

Eine sehr viel wichtigere Differenz besteht aber gegenüber denjenigen, welche wie Hueter neuerdings in einem gegen Cohnheim gerichteten Aufsatze [1]) sich ausspricht, überhaupt die Specificität pathogener Schistomyceten bestreiten. Zwar kann gegen eine, ohne alle Beweise hingestellte Behauptung wenig erwidert werden, aber es muss doch äusserst auffallend erscheinen, dass gerade derjenige, welcher so äusserst energisch für die mycotische Infectionstheorie eingetreten und sogar als der Erste den Versuch gemacht hat, bei einer acuten Infectionskrankheit den anatomischen Nachweis für diese Art der Infection zu führen, nun diese absolut nothwendige Consequenz nicht zu ziehen wagt. In der That liegt die Sache so, dass mit dem Aufgeben der specifischen Wirksamkeit dieser Organismen die mycotische Theorie der Infectionskrankheiten überhaupt unhaltbar wird. Hueter selbst wird schwerlich die Specificität derjenigen Körper leugnen wollen, welche die Uebertragung so wohl charakterisirter specifischer Infectionskrankheiten, wie Syphilis, Lepra, Pest, Gelbfieber, Malaria-Affectionen u. s. w. vermitteln. Nehmen wir nun, auf Grund anatomischer und experimenteller Untersuchung an, dass, wenn auch nur für einige dieser Krankheiten das krankheitserzeugende Gift organisirter Natur sei, so müssen diese Organismen ebenso specifische Wirkung haben, wie das Krankheitsgift selbst: septische Flüssigkeit und septische Organismen führen ebenso wenig zur Entstehung von Syphilis, wie das syphilitische Gift Sepsis hervorruft, es müsste denn mit septischen Stoffen vermischt sein, was ja thatsächlich, aber, wie der Kliniker zugeben wird, doch nur ausnahmsweise vorkommt. Es ist mir diese Aeusserung Hueter's nur dadurch verständlich, dass die Chirurgen theilweise noch immer darauf beharren, alle Pseudomembran-Bildungen, die so häufig bei Wundkrankheiten auftreten, als diphtheritische zu bezeichnen. [2]) Wie verschiedenartig aber deren Zusammensetzung ist, das beweisen u. A. die Arbeiten von Eppinger und Fischl über solche Bildungen, welche bei monadistischen Affectionen auftreten. [3]) Es scheint mir hier für die fibrinöse Exsudation dieselbe Verwechslung zwischen der oft gleichartigen Reaction des Organismus und der specifischen In-

1) Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie.

2) Eine Besprechung mit Hueter bei Gelegenheit der 51. Naturforscherversammlung hat die Richtigkeit dieser Annahme bestätigt, auch H. ist kein principieller Gegner der Specifität parasitischer Organismen.

3) Mittheilungen aus dem Prager path.-anat. Institut. 1. Heft. 1878.

fection vorzuliegen, wie sie schon für die gewöhnliche eiterbildende Entzündung so lange bestanden und die richtige Erkenntniss der Pathogenese gehemmt hat. Ich bin aber auch überzeugt, dass, wenn Hueter nicht blos die dem Chirurgen nahe liegenden Formen der Infection in Betracht ziehen will, er geneigt sein wird, die Richtigkeit und Nothwendigkeit meiner Schlussfolgerung zuzugestehen. —

Bei dieser Sachlage wird die aufgestellte Frage der möglichen Reincultur von Schistomyceten dahin beantwortet werden müssen, dass je nach dem Standpunkte des Beobachters dieselbe leichter oder schwieriger erscheint. Derjenige, welcher Uebergänge zwischen einzelnen Formen dieser Organismen aus theoretischen Gründen zuzulassen geneigt ist, wird von seinen Resultaten sehr bald befriedigt sein; bedarf es doch nur der Ausschliessung von Hyphomyceten, welche nicht sehr schwierig ist.

Wer dagegen an der Artverschiedenheit der pathogenen Spaltpilze glaubt festhalten zu müssen, wird nothwendiger Weise enormen Schwierigkeiten begegnen und werden diese mit der längeren Dauer jedes Culturversuches mehr und mehr zunehmen, indem einerseits Verunreinigungen die Oberhand gewinnen, andererseits aber auch die Wirksamkeit der Organismen in dem nicht ganz adäquaten Medium mit der Dauer des Versuches mehr und mehr Einbusse erleidet. Um den ersteren Uebelstand zu vermeiden, weiss ich noch immer kein besseres Mittel anzugeben, als die von mir im 1. Bande dieses Archivs geschilderte Methode der fractionirten Cultur; die von Brefeld für die Sprosspilze mit Erfolg geübte, übrigens schon früher von mir für das Microsporon septicum versuchte Methode der Züchtung aus einem einzigen elementaren Bestandtheil, einem Micrococcus oder einem Stäbchen, lässt sich bei der Kleinheit dieser Objecte allerdings nicht mit völliger Sicherheit durchführen, doch ist sie immerhin die einzige, um solche Fragen, wie die oben berührte vom Uebergange der Stäbchen- in Körnchenformen zu entscheiden.

Ich bin also der Meinung, dass es vor der Hand noch bedenklich ist, alles dasjenige, was bei länger dauernden oder einen vielfachen Wechsel der Gefässe und Substanzen mit sich bringenden Culturen gefunden wird, als von dem ersten Implantationsmaterial abstammend zu betrachten. Auch muss man sich darauf gefasst machen, dass unter langdauernden und mühsam herzustellenden Versuchsreihen nur einzelne gelingen werden. Aber als gelungene darf man unbedingt nur solche betrachten, bei denen der Impfversuch mit dem Culturmaterial die ursprüngliche Krankheit wirklich und in unzweifelhafter Weise hervorruft. In solchen Fällen ist dann dem Be-

dürfniss des Mediciners genügt und kann die botanische Frage dem Botaniker überlassen werden.

Eine weitere und sehr erhebliche Schwierigkeit für die Ausbildung der mycotischen Infectionstheorie liegt in der Unvollkommenheit unserer optischen Untersuchungsmethoden. Dass in der Vorbereitung der Objecte für den Nachweis von Schistomyceten grosse Fortschritte gemacht sind, wird Niemand leugnen können, der diesen Zweig der mikroskopischen Technik während der letzten 10 Jahre verfolgt hat. Die angewendeten Methoden der Färbung, wie der Aufhellung der Gewebe gestatten in der That bei den gewöhnlichst vorkommenden Formen der Sepsis, Diphtherie und der monadistischen Affectionen die betreffenden Organismen in jedem Falle mit relativer Leichtigkeit und grosser Sicherheit nachzuweisen; es gehört hierzu nur einige Uebung, welche Jeder mit der nöthigen Geduld und Geschicklichkeit begabte Mensch sich erwerben kann. In meinem Institut z. B. werden in jedem dieser Fälle diese Organismen demonstrirt und hat es keinem der jüngeren, neu eingetretenen Assistenten Schwierigkeiten gemacht, sich die dazu nöthige Technik anzueignen.

Andererseits aber gibt es genug Krankheitsprocesse, in denen, trotz der theoretisch wahrscheinlichen Anwesenheit von Organismen als Krankheitserreger, der Nachweis derselben im anatomischen Object noch nicht gelungen ist, mit Bezug auf welche daher immer neue Anstrengungen gemacht werden müssen, um zu entscheiden, ob auch für diese die Theorie zutrifft oder nicht. In diesen Fällen dürfte vor Allem die Untersuchung der frischen Objecte zu empfehlen sein, und zwar der Gewebsflüssigkeiten, da die festen Bestandtheile der Gewebe auch in noch so dünner Lage der Erkennung der Schistomyceten oft unübersteigliche Hindernisse darbieten.

Es kommt ferner dazu, dass in der That Formen dieser Organismen vorkommen, welche nur unter ganz besonderen optischen Bedingungen gesehen werden können; doch steht es mir nicht zu, über diese Dinge zu sprechen, bevor der Entdecker dieser Formen sich über dieselben öffentlich aussprechen wird. Ich muss also auf die hoffentlich bald erfolgenden Publicationen von Koch, dem wir auch diese Thatsache verdanken, hinweisen.[1]) —

Alle diese Schwierigkeiten treten in um so höherem Maasse auf, als die Processe, um deren ursächliche Erkenntniss es sich handelt,

1) Die seither unter dem Titel: Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfectionskrankheiten, von Dr. R. Koch erschienene Schrift behalte ich mir vor, eingehend zu besprechen; ungeachtet des werthvollen Inhalts muss ich sowohl dem Titel, wie der Darstellung des Historischen widersprechen. Kl.

einen längeren chronischen Verlauf besitzen. Sehen wir doch auch, dass von den acuten Infectionskrankheiten diejenigen Fälle die günstigsten Aussichten für die Untersuchung auf Spaltpilze darbieten, welche einen besonders rapiden Verlauf nehmen und bei denen der Tod erfolgt, bevor noch irgend eine erhebliche Veränderung an den Stellen primärer oder secundärer Infection aufgetreten ist. Dieser Erfahrungssatz muss zunächst bei der Auswahl des Untersuchungsmaterials von chronischen Infectionskrankheiten maassgebend sein, allein auch hierbei muss man sich nicht an die klinische Auffassung frischer Infection halten, welche von einer solchen spricht, nachdem eine, nicht selten ziemlich langdauernde Latenzperiode dem Ausbruch der ersten Symptome vorangegangen ist. Die mycotische Infectionstheorie muss annehmen, dass gerade in der Latenzperiode die Entwicklung des organisirten Infectionsstoffes in der reichlichsten und reinsten Weise stattfindet. Eine syphilitische Induration, ein Tuberkel sind immer schon Bildungen, welche ihrer Hauptmasse nach aus Zellwucherungen bestehen, in denen die Organismen, falls sie vorhanden, jedenfalls schwieriger werden nachzuweisen sein, als in dem vorangehenden Stadium. Das Material für dieses aber ist nicht leicht zu gewinnen, weder für den Kliniker, noch für den Anatomen.

Nichtsdestoweniger muss aber auch in diesen zelligen Neubildungen der Infectionsstoff vorhanden sein, da wir ja von denselben Uebertragungen der Krankheit ausgehen sehen. Wir dürfen wohl hoffen, dass es durch die Verbesserung unserer Untersuchungsmethoden gelingen werde, diese specifischen Infectionsstoffe, z. B. in den Secreten des Geschlechtsapparats oder in dem Sputum Phthisischer nachzuweisen. Bis jetzt ist dieses nicht der Fall, zum Theil wohl, weil dieses Material noch zu wenig in dieser Richtung verwerthet wurde.

Man wird indess durch diese Lücke in unseren Kenntnissen keineswegs gezwungen, der weiteren Erforschung der Aetiologie dieser Krankheiten zu entsagen, im Gegentheil wird die Forschung hier, wie dies bei der Tuberkulose der Fall war, nicht selten mit der Ermittelung der Uebertragbarkeit überhaupt oder der verschiedenen Umstände, unter denen die Uebertragung stattfindet, beginnen müssen. Andererseits aber auch wird es nothwendig sein, aus solchen Körperbestandtheilen, welche den Infectionsstoff in einer unseren gegenwärtigen Untersuchungsmethoden nicht zugänglichen Form enthalten, durch Cultur Formen von Organismen zu gewinnen zu suchen, welche, morphologisch wohl charakterisirt, wieder die ursprüngliche Krankheit durch Uebertragung hervorbringen.

Ich lasse nun die bis jetzt von mir gewonnenen Beobachtungen bezüglich des Contagiums der Syphilis in der Weise folgen, dass zuerst das benutzte Impfmaterial, dann die Resultate der Impfung und endlich die bei den Culturen beobachteten Schistomyceten beschrieben werden.

1. Das Impfmaterial.

Nach den oben geäusserten theoretischen Voraussetzungen wäre ein syphilitisch inficirter Körperbestandtheil für den Versuch dann am meisten geeignet, wenn noch gar keine anatomischen Veränderungen an demselben wahrzunehmen wären. Ein derartiges Material dürfte indess schwer zu beschaffen und auch insofern unzweckmässig sein, als bei ausbleibendem Erfolge der Impfung die Ursache desselben der nicht-specifischen Beschaffenheit des Impfmaterials zugeschrieben werden könnte. Vor der Hand schien es daher zweckmässiger, mit solchen Substanzen zu experimentiren, über deren Infectionsfähigkeit nicht die mindesten Zweifel obwalten konnten. Andererseits erschien es aber auch geboten, nur solche Körpertheile zur Impfung zu verwenden, welche durch ihre natürliche, epitheliale Oberfläche vor unerwünschten Verunreinigungen möglichst geschützt sein dürften.

Ich benützte daher zur Impfung ausschliesslich nicht ulcerirte, primäre Indurationen, von denen ich eine Anzahl, unter antiseptischen Cautelen exstirpirter der Güte meines Collegen, Herrn Prof. F. J. Pick, Director der Prager dermatologischen und syphilitischen Klinik, verdanke, der nicht allein mit grösster Sorgfalt die Operationen ausführte, sondern auch den Erfolg der Impfungen gemeinschaftlich mit mir beobachtete; ebenso verdanke ich ihm Notizen über das weitere Befinden der Personen, welchen das Impfmaterial entnommen war. Auch von Herrn Prof. Weiss, dem Vorstande der syphilitischen Abtheilung, erhielt ich ein exstirpirtes Praeputium mit einem grossen indurirten Schanker, der aber wegen der schon eingetretenen Ulceration nicht zur Impfung benutzt werden konnte. Ich sage beiden Herren, vorzüglich aber dem ersteren, welcher in eingehendster Weise meinen Untersuchungen seine Aufmerksamkeit schenkte und sie zum Theil controlirte, meinen besten Dank. Es ist klar, dass bei diesen Untersuchungen nur durch ein völliges Einverständniss zwischen dem Kliniker und dem experimentirenden Anatomen allseitig befriedigende Resultate gewonnen werden können.

Die Methode der aseptischen Exstirpation und Conservirung syphilitischer Indurationen bestand in Folgendem: Zunächst wurde ein

Reagenzcylinder über der Gasflamme stark erhitzt und in heissem Zustande mit einem Baumwollpfropf geschlossen. Bei dieser einfachen und vielfach geübten Manipulation ist wohl darauf zu achten, dass 1. während des Erhitzens, wobei das Glas natürlich mit einer Zange gehalten werden muss, das geschlossene Ende desselben schräge nach oben gehalten wird, damit die erhitzte Luft nicht durch kalte und nichtdesinficirte Luft verdrängt werde; und 2. dass die Baumwolle welche zum Verschluss verwendet wird, vorher sorgfältig längere Zeit im Luftbade auf 100—120° erwärmt werde.[1])

Die Exstirpation der Knoten wurde nach gründlicher Reinigung der Schleimhautoberfläche mit Kalihypermanganat unter einem Spray derselben Substanz ausgeführt, natürlich mit sorgfältig desinficirten Instrumenten; sodann das mit einem Zuge ausgeschnittene Stück innerhalb des Sprühregens in die für einen Augenblick geöffnete Glasröhre eingeführt. Will man die wieder geschlossene Röhre vor der Untersuchung ihres Inhalts einige Zeit liegen lassen, so ist es besser, die Schlussfähigkeit des Pfropfes durch eine aufgesetzte Kautschukkappe oder einen Gypspfropf zu sichern.

Auch möchte ich denjenigen, welche diese Methode anwenden wollen, rathen, sich in derselben erst an leicht zu beschaffenden, fäulnissfähigen Objecten zu üben, welche ohne Erhitzung conservirt werden sollen; namentlich eignet sich dazu Eierweiss, welches aus guten frischen Hühnereiern genommen wird, nach Reinigung der Eischale mit Kalihypermanganat. In Glasröhren mit feiner Oeffnung aufgesaugt, dann eingeschmolzen, hält es sich beliebige Zeit unverändert und kann man sagen, dass bei hinreichender Uebung und Sorgfalt kein einziger Versuch fehlschlägt. In Reagenzcylindern mit Baumwollpfropf gelingt die Conservirung schon schwieriger, doch empfehlen sich gerade solche Proben zur Aufnahme exstirpirter Gewebsbestandtheile, weil man die Reinheit des Aufnahmegefässes hier durch den Versuch selbst controlirt und ausserdem den Vortheil reichlicheren Ernährungsmaterials hat, was namentlich bei sehr geringer Grösse der exstirpirten Stücke ins Gewicht fällt.

---

1) Bei sorgfältiger Ausführung hat es keine Schwierigkeit, in dieser Weise kleinere Gewebsstücke gesunder Thiere längere Zeit hindurch pilzfrei zu erhalten, nur gelingt es natürlich nicht immer, bei dem Eröffnen und Einbringen der Stücke alle Keime fern zu halten. Die Methode eignet sich natürlich nicht, auch mit der ganz sinnreichen Tiegel'schen Modification, um die Frage der Abiogenese oder der Präexistenz der Keime zu entscheiden. Hierzu bietet die Natur uns bessere Versuchsbedingungen dar, als wir sie herzustellen im Stande sind, so das Verhalten abgestorbener Embryonen im Mutterleibe oder in der Eischale. Von letzteren habe ich Exemplare, welche durch länger als ein Jahr im Warmzimmer (30—40°) gelegen ohne zu faulen, aufbewahrt.

Bei der Uebertragung derartig vor Verunreinigung geschützter Gewebstheile wird nun von Neuem die Gelegenheit geboten, dass fremde Körper auf dieselben gelangen; indess dürfte diese unmittelbar vor der Impfung stattfindende Verunreinigung nur selten den Erfolg derselben beeinträchtigen, da es sich im schlimmsten Fall, bei der nöthigen Vorsicht, doch immer nur um sehr wenige Keime handeln kann, welche möglicher Weise in der kurzen Zeit zwischen der Entnahme und der Impfung auf das Präparat gelangen. Es ist aber, wie ich nach meinen sehr zahlreichen Impfversuchen wohl mit Grund annehmen muss, zur weiteren Entwicklung irgend eines Spaltpilzes im Organismus immer nothwendig, dass eine ganze Anzahl seiner Elemente übertragen werde, namentlich wenn die Uebertragung in gesundem Gewebe stattfindet. Vereinzelte Organismen scheinen nicht die Fähigkeit zu besitzen, sich in solchem anzusiedeln und zu vermehren.

Dass diese Methode auch bei Uebertragung von ganzen Gewebsstücken, welche doch mindestens die Grösse eines Hirsekorns hatten, genügt, wird dadurch bewiesen, dass ich unter diesen Umständen Auftreten von Eiterung niemals beobachtet habe; die kleinen, mit einem sehr spitzen Messer gemachten Wunden schlossen sich sehr bald, die mittelst einer schmalen Pincette tief in das Unterhautgewebe eingeführten Stücke blieben noch lange kenntlich, um endlich durch Resorption ganz zu verschwinden. — Ich habe es für nöthig gehalten, die Methode der Impfung, deren ich mich bedient habe, so genau vorzutragen, da ich auf dieselbe auch nach der negativen Seite hin Gewicht legen möchte. Man bedenke die Verhältnisse, die Abwesenheit eiterbildender Substanzen, die relative Grösse der übertragenen Gewebsmasse, das ungestörte und sichere Vernarben derselben in einem pathologisch unveränderten Gewebe und man wird zugeben müssen, dass unter diesen Bedingungen an ein Fehlschlagen der Impfung durch Fortwischen oder -spülen des wesentlichen Theils des Impfstoffs nicht wohl gedacht werden kann, dass vielmehr der negative Erfolg allein von dem Fehlen oder der Unwirksamkeit dieses inficirenden Antheils abhängen muss. Dies ist aber für die Beurtheilung der Verbreitung des Giftes, resp. der das Gift producirenden Spaltpilze von grösster Wichtigkeit. Auch syphilitische Indurationen können unter Umständen nicht infectionsfähig sein oder, wahrscheinlicher, aufgehört haben es zu sein. Da solche Präparate aber genau dieselbe histologische Zusammensetzung wie die übrigen inficirend wirkenden Knoten zeigten, so geht hieraus wiederum hervor, dass die zelligen Elemente nicht

die Träger des Virus sind, denn diese sind in gleicher Weise in beiden Fällen vorhanden.

Andererseits will ich aber auch nicht unterlassen, sogleich hier zu bemerken, dass durch eine solche Erfahrung noch keineswegs das Fehlen fremdartiger, specifischer Organismen in gewissen Formen der Induration nachgewiesen ist; es ist sehr wohl möglich oder vielmehr höchst wahrscheinlich, dass die verschiedenen Entwicklungsstadien der Spaltpilze in verschiedenem Grade übertragungsfähig sind.

Für diesen überaus wichtigen Satz kann ich aus meinen Versuchen einen Beleg anführen, der freilich zu seiner völligen Sicherung noch weiterer Versuche bedarf: ich glaube nämlich bemerkt zu haben, dass die exstirpirten Stücke wirksamer werden, wenn sie einige Tage vor ihrer Uebertragung im Glasrohr conservirt wurden. Ich kann hierfür bis jetzt freilich nur die thatsächliche Beobachtung anführen, dass solche Fälle sich am besten entwickelten, und will gar nicht leugnen, dass dies auch durch eine von Anfang an intensivere Wirksamkeit der Virusträger verursacht sein kann; indess schien es mir doch angezeigt, auf die erstere Möglichkeit aufmerksam zu machen. Ich selbst werde versuchen, eine besondere Versuchsreihe mit Rücksicht auf diesen Punkt zu unternehmen; bei der langen Dauer der Einzelbeobachtung und der Kostbarkeit der Impfthiere (Affen), ist dies freilich nicht in jedem Augenblick ausführbar und auch wohl ein früherer Abschluss der Beobachtungen gestattet.

Ein solcher Versuch müsste in der Art angestellt werden, dass ein und derselbe exstirpirte Knoten in mehrere gleiche Stücke getheilt und diese in verschiedenen Glasröhren aufbewahrt und eines derselben sofort, die übrigen an den folgenden Tagen zur Impfung verwendet werden. Man sieht aber, dass die Beschaffung gleichartiger Versuchsthiere und die gleichartige Behandlung der Stücke Complicationen bilden, welche den Erfolg gefährden. —

Die anatomische Untersuchung aller exstirpirten Knoten und indurirten Geschwüre wurde theils frisch, theils nach Härtung in Alkohol oder chromsaurem Kali (5 proc.) vorgenommen; die Schnitte in Hämatoxylin oder Methylanilin, Bismarckbraun oder anderen Anilinfarben gefärbt, die überschüssige Farbe mit schwacher Essigsäure extrahirt. Endlich wurden die Präparate entweder in Glycerinleim oder, nach vorhergehender schneller Entwässerung in absolutem Alkohol in Canadabalsam eingelegt.

An den gehärteten Präparaten gelang es mir nicht, mittelst

dieser Methoden neben den Veränderungen der Gewebsbestandtheile irgend welche fremdartigen Elemente nachzuweisen. Die ersteren sind zu bekannt, als dass es nöthig wäre, auf ihre Schilderung Zeit und Raum zu verwenden. Sie verlaufen, wie bekannt, vorzugsweise im Bindegewebe und bestehen zunächst in der gruppenweisen Anhäufung von Rundzellen, namentlich in der Umgebung von Blutgefässen; es legt diese Anordnung die Annahme nahe, dass es sich um emigrirte weisse Blutkörperchen handelt. Sehr bald tritt nun hier eine Umwandlung in Granulationsgewebe ein, zuerst gekennzeichnet durch die Bildung spindelförmiger Elemente, und endlich Bindegewebsbildung. Käsige Herde im Innern dieser Knoten habe ich nie angetroffen; wo sich an der Oberfläche speckige Infiltration mit Ulceration gebildet hat, da findet sich eine dünne Lage körniger Substanz vor, welche allerdings in höherem Maasse die angewandten Farbstoffe aufnahm und auch stärker zurückhielt als das übrige Gewebe, aber doch eine zu unregelmässige Lagerung und Grösse der Körnchen zeigte, als dass man an Mikrokokken hätte denken können; obwohl natürlich nicht ausgeschlossen ist, dass unter diesen Masse solche vorhanden waren. Auch im Gewebe sah man hier und da, namentlich bei den Färbungen mit Methylanilin intensiv gefärbte kleinste Kügelchen, die wohl als solche gedeutet werden konnten; doch halte ich diese Annahme für nicht hinreichend gesichert, da die unregelmässige Vertheilung derselben in den Gewebslücken bei der wenig charakteristischen Form derselben eine Verwechselung mit zufälliger Verunreinigung nicht absolut ausschloss.

Während die Untersuchung gehärteter Objecte demnach nur zweifelhafte Resultate mit Bezug auf die Anwesenheit von Spaltpilzen ergab, lieferte diejenige der frischen Objecte durchaus unzweideutige Resultate. Zu diesem Zwecke wurden mehrfach die exstirpirten Stücke noch unter dem Spray von der Schnittfläche her mit vorher geglühtem Messer eingeschnitten, und entweder der Gewebssaft oder kleine Gewebspartikeln zur mikroskopischen Untersuchung verwendet. Stets enthielten diese Präparate, zu denen gar keine Zusatzflüssigkeit oder Eierweiss, namentlich von Taubeneiern, das besonders klar und flüssig ist, zugesetzt wurde, äusserst zahlreiche, lebhaft bewegliche Körnchen und kurze Stäbchen. Die ersteren hatten einen Durchmesser von 0,5—1,0 μ, die letzteren eine Länge bis 2 μ, bei einer Breite von gegen 1,0 μ, waren also ziemlich plump gebaut. Schon diese letzteren mit Eigenbewegung ausgestatteten Formen lassen diese Körper in unzweifelhafter Weise als Organismen erkennen, aber auch der grösste Theil der Kügelchen erweist sich als solche,

indem die Bewegungen durch die Einwirkung von Chloroformdämpfen vorübergehend oder, bei längerer Dauer, auch endgültig sistirt werden. Es kann daher von einer molecularen Bewegung gar nicht die Rede sein. Auch die einfache Beobachtung dieser Bewegungen entscheidet gegen die Annnahme eines solchen, an sich schlecht begründeten Vorgangs, wie die Brown'sche Bewegung; denn sehr häufig sieht man nur ein einzelnes solches Körnchen, welches in allseitig von Bindegewebsfasern abgeschlossenen Lücken des Gewebes liegt, die mannigfaltigsten und unregelmässigsten Bewegungen ausführen, pausiren, dann wieder im Zickzack hin- und herfahren, Bogenlinien beschreiben u. s. w. Stellt man die Beobachtung dagegen in einer Glaskammer an (ich verwendete vorzüglich Stricker's Wärmekammer zu diesem Zweck) so gelingt es leicht, durch Zuleiten von Chloroformdämpfen die Körperchen zum Stillstand zu bringen, erneuerte Zufuhr reiner Luft lässt die Bewegungen bald wieder zum Vorschein kommen und kann der Versuch an demselben Object oft mehrfach mit Erfolg wiederholt werden. Dasselbe gilt auch von den beweglichen Stäbchen.

Es geht hieraus hervor, dass in der syphilitischen Neubildung in der That relativ sehr zahlreiche Spaltpilze vorhanden sind, dass aber unsere Methoden nicht immer ausreichen, um sie im gehärteten Präparat nachzuweisen. Es kann andererseits nicht bezweifelt werden, dass auch ihr Nachweis im gehärteten Präparat gelingen wird; sind doch die Färbungen der Schistomyceten mit Anilinfarben so schwierig, dass es wahren Künstlern in diesem Gebiete nicht immer gelingt, dieselben Effecte hervorzurufen. Für unsere Zwecke indess ist der positive Nachweis der Spaltpilze im frischen Objecte ausreichend und kann somit unser Impf- und Culturmaterial als ein solches bezeichnet werden, welches reich an Spaltpilzen ist.

Die Frage, ob diese Spaltpilze die Träger der syphilitischen Infection sind, muss dagegen durch besondere Versuche gelöst werden. Zuerst ist zu ermitteln, ob es überhaupt Thiere gibt, bei welchen Syphilis haftet und analoge viscerale Veränderungen hervorruft, wie wir sie vom Menschen kennen, dann ob diese selben Veränderungen bei den gleichen Thierarten auch durch die Uebertragung von Spaltpilzen verursacht werden, welche sich aus jenen kleinen beweglichen Körnchen und Stäbchen der syphilitischen Induration entwickeln.

2. Die Impfungen.

Meine Impfversuche an Thieren mit Syphilis, welche im Jahre 1875 begonnen wurden, haben ergeben, dass es bei keiner der benutzten Thierarten (Hunde, Ziegen, Kaninchen, Meerschweinchen, Affen) mit Ausnahme der letzteren gelingt, jene progressiven Entwicklungen des Processes herbeizuführen, wie wir sie vom Menschen kennen. Wohl treten bei den ersten drei Arten Veränderungen auch in inneren Organen auf, welche eine höchst auffallende histologische Aehnlichkeit mit syphilitischen Neubildungen besitzen, so namentlich in der Leber, doch entwickelt sich der Process keineswegs mit derjenigen Intensität, wie wir dies beim Menschen sehen. Freilich ist nicht zu vergessen, dass auch bei dem letzteren die Fälle intensiver Erkrankung zahlreicher innerer Organe gegenüber der Häufigkeit der Infection zu den Seltenheiten gehören. Unter der Voraussetzung einer schistomycetischen oder überhaupt mycotischen Ursache würde sich diese Thatsache so ausdrücken lassen, dass die betreffenden Organismen nur bei Menschen und Affen zu derjenigen Entwicklung gelangen, welche eine Vorbedingung der Dissemination ihrer Keime ist. In erster Linie dürfte hier an chemisch-differente Zusammensetzung der Gewebssäfte und des Blutes zu denken sein, welche bei manchen Thierarten geradezu giftig auf die jüngeren Entwicklungsstadien dieser Pilze einwirken.

Von ausschliesslich localen Veränderungen, welche denen bei Menschen am meisten gleichen, habe ich die besten Beispiele bei directer Injection in die Leber von Kaninchen erhalten, tief eingezogene strahlige Narben, welche einen Theil des Bindegewebes verdrängt hatten und grösstentheils aus verfettetem Spindelzellengewebe bestanden. Grössere käsige Einsprengungen, wie bei den typischen Formen des Syphiloms fehlten aber auch hier. Es war also auch in diesen Fällen die locale Entwicklung keine sehr intensive. Nichtsdestoweniger möchte es wünschenswerth sein, weitere Impfungen von diesen Bildungen auf Affen zu versuchen, wozu es mir leider an dem nöthigen Thiermaterial fehlte. Aehnliche Veränderungen ergaben auch die Impfungen von Meerschweinchen, welchen ich, um die Differenz des Erfolges von demjenigen bei Impfung tuberculöser Massen zu prüfen, Injectionen und Implantationen in die Bauchhöhle machte. Immer bildeten sich nur strahlige bindegewebige Anhäufungen und Verdickungen am Peritoneum, beschränkt auf die Impfstelle, niemals entstanden diffuse Peritonitiden oder die charakteristischen Knötchenbildungen, welche ich so oft nach der Im-

plantation von tuberculösen Massen in das Peritoneal-Cavum beobachtet hatte. Es beweist dieses Resultat die specifisch verschiedene Wirksamkeit der beiden Infectionsstoffe, wenn es natürlich auch nicht hinreicht, die syphilitische Natur der Narbenmassen zu beweisen.

Dagegen erscheint es mir bemerkenswerth, dass in nicht wenigen der scheinbar erfolglosen Impfungen anderer Thiere, als Affen, dennoch schwere Erscheinungen auftraten, welche bei einigen den Tod herbeiführten. In diesen Fällen war das Krankheitsbild so ganz und gar verschieden von demjenigen, welches durch eine etwa zufälliger Weise stattgefundene Uebertragung septischen·Giftes hervorgerufen wird, dass auch diese Fälle Erwähnung finden mögen, obwohl vorläufig natürlich noch nicht mit Bestimmtheit der Zusammenhang dieser Störungen mit der Impf-Syphilis nachgewiesen werden kann. Vielleicht bietet die Geschichte der Syphilis in ihrem natürlichen Vorkommen beim Menschen aber einige Analoga dar, die bis dahin noch nicht die Aufmerksamkeit der Aerzte auf sich gezogen haben; gibt es doch noch manche Vorgänge, deren ätiologische Bedeutung ganz und gar unbekannt ist. In diesen Fällen handelt es sich, um dies hier kurz anzudeuten, um fortschreitende Anämien, welche nicht selten von bei unseren Versuchsthieren sonst ganz ungewöhnlichen hydropischen Zuständen begleitet werden. Ob etwas Aehnliches nach syphilitischer Infection des Menschen beobachtet wurde, vermag ich nicht zu entscheiden, möchte aber die Aufmerksamkeit der Kliniker auf diesen Punkt lenken.

Ich will nun die von mir angestellten Impfversuche in historischer Reihenfolge auf Grund unserer Protokolle aufführen. Freilich wird hierdurch manches Zusammengehörige von einander getrennt, aber es ist andererseits nicht möglich, die Versuche nach Thierarten oder nach der Beschaffenheit des Impfmaterials zu trennen, da gewöhnlich verschiedene Thiere gleichzeitig mit demselben Material und auch zum Theil dieselben Thiere nacheinander mit verschiedenem Material geimpft wurden. Ich muss also den Leser bitten, auch ein wenig von derselben Geduld zu haben, welche gewiss in viel höherem Maasse zu der Anstellung dieser langwierigen Versuche nothwendig war. Die wichtigeren der gewonnenen Thatsachen werden sich dann zum Schluss in übersichtlicher Weise zusammenfassen lassen.

Erste Versuchsreihe.

Am 15. April 1875 wurde von meinem Collegen, Herrn Prof. Ph. J. Pick ein Hunter'scher Knoten nach der früher beschriebenen

Methode exstirpirt und im geglühten Glasrohr unter Watteverschluss aufbewahrt. Während dreier Tage unter einer Glasglocke aufbewahrt, zeigte das Stück keine Spur von üblem Geruch oder Fäulnissbakterien an seiner Oberfläche.

Die Eröffnung des Rohres wurde am 18. April unter Salicylsäure-Spray vorgenommen und Stücke des Knotens unter demselben Spray in zwei Culturapparate eingeführt, welche seit dem 16. März mit Hausenblaselösung beschickt waren und in dieser Zeit keine Spur von Pilzentwicklungen dargeboten hatten. Dieselben gehörten einer Reihe von 20 Glockenapparaten an, welche an dem genannten Tage hergerichtet wurden und sämmtlich pilzfrei blieben. Es ist daher wohl angezeigt, die Methode der Füllung der Apparate etwas näher zu beschreiben. Benutzt wurden die in diesem Archiv Bd. I. S. 123 abgebildeten Culturapparate; die Hausenblaselösung wurde ziemlich concentrirt genommen und nach Einfüllung derselben in das Culturgefäss heisse Wasserdämpfe aus einem Dampfkessel in reichlicher Menge durch die obere Oeffnung der Glocke zugeführt, so dass eine starke Erhitzung des ganzen Apparats und Condensation von Wasser in dem Culturgefässe eintrat, wodurch eine etwa dreifache Verdünnung der ursprünglichen Leimlösung herbeigeführt wurde. Andere Versuche, in denen die Gläser auf kaltem Wege desinficirt wurden, haben mir weniger günstige Resultate ergeben. Wie sicher die erste Methode ist, geht auch daraus hervor, dass, trotzdem eine Anzahl dieser Apparate zum Zweck der Zuführung von Salzlösungen wiederholt, natürlich stets unter der Anwendung heisser Wasserdämpfe geöffnet wurden, in keinem derselben eine unbeabsichtigte Pilzvegetation eintrat.

In die mit No. 19 und 20 dieser Reihe bezeichneten Apparate wurde am 18. März je ein Stückchen des vorher erwähnten Knotens unter Salicylsäure-Spray eingeführt. Schon am 2. oder 3. Tage darauf bemerkte man in der Umgebung dieser Stücke einen schmalen weisslichen Hof, der an Breite stetig zunahm und am 26. d. M. als ein breiter weisslicher Ring im Protokoll bezeichnet werden konnte. Am 4. Mai wurde der Apparat No. 20 zur Untersuchung und zur Impfung verwendet, nachdem die auf Tafel I u. II als Fig. 1 reproducirte Abbildung angefertigt war. Man sieht in derselben die obere Fläche des mit Leimgallerte gefüllten Culturgefässes: der breite Rand stellt die obere Ansicht der Glasschaale dar. Auf der rechten Seite ihres Inhaltes befindet sich eine aus mehreren kreisförmig angeordneten Lagen bestehende weissliche Masse, in deren Mitte das eckige Stückchen des Knotens noch deutlich zu erkennen ist. Die Pilz-

masse bildet um dasselbe, wie das Protokoll aussagt, einen breiten wulstigen Hof von graugelber Farbe, in der Mitte schüsselförmig vertieft, an den Rändern etwas über die Oberfläche der Leimschicht vorragend, am Rande ist die Masse mattweiss gefärbt. Der Leim ist nicht gelöst mit Ausnahme vielleicht einer kleinen Partie, welche unter dem mittleren Abschnitte des Hofes liegt. — Ich will hier schon bemerken, dass dieses makroskopische Verhalten diese Formen von Pilzen wesentlich von vielen anderen Arten unterscheidet, welche unter sonst gleichen Bedingungen gezüchtet wurden; zwar besteht insofern eine gewisse Uebereinstimmung mit den Monadinen, als die Entwicklung auch hier vorzugsweise an der Oberfläche der Gallerte stattfindet, indess fehlt die Verflüssigung der Substanz, welche in den Culturen von Monas pulmonale rasch in die Tiefe greift. Dann ist für unsere Form auch charakteristisch, dass die bräunlich gefärbten Massen die Oberfläche etwas überwulsten, derselben wenigstens am Anfang gleichsam aufgelagert sind. Wir werden dieselben Formen in Culturen auftreten sehen, welche 3 Jahre später mit Material angestellt wurden, welches Impfthieren entnommen war. Erst diese letzteren bestätigten den Werth der kurzen Notizen, welche in dem ersten Fall aufgenommen wurden.

Die mikroskopische Untersuchung dieser Pilzmassen ergab zunächst ein vollständiges Fehlen von Hyphomyceten, die graugelbe Substanz bestand ausschliesslich aus Spaltpilzen und zwar in der mittleren, augenscheinlich älteren Partie aus Mikrokokken von mittleren Dimensionen von einem Dm. zwischen 0,5 und 1 μ, während die äusseren und jüngeren Schichten aus dicht gedrängten, parallel aneinander gelagerten Stäbchen gebildet wurden, deren Länge 5 μ und Breite etwa 0,5 μ betrug, wie mehrere, in Kampherleim eingelegte, noch vorliegende Präparate bewiesen. Die Stäbchen waren homogen und in denselben keine Spur von Kernen oder Sporen zu erkennen, die Dauer der Cultur betrug 22 Tage. Leider wurde es versäumt, Querschnitte von der erhärteten Leimmasse zu machen, es konnte demnach nicht constatirt werden, ob auch in diesem Fall, wie in später zu beschreibenden eigenthümliche Formationen in die Tiefe der Leimmasse eindrangen. Es sei noch erwähnt, dass die Stäbchen deutliche, aber langsame Bewegungen zeigten. — Uebertragung der Pilzmasse auf einen anderen, mit No. 46 bezeichneten Culturapparat ergab schon am nächsten Tage einen schmalen weisslichen Hof, der aus lebhaft beweglichen Bakterien von denselben Grössenverhältnissen gebildet war.

Impfversuch 1. Von diesen Spaltpilzen wurde an demselben Tage einem kleinen schwarzen Kaninchen mit einer feinen Pravaz-Spritze ein Tropfen in die vordere Kammer beider Augen eingebracht, an der rechten Cornea auch mit einer Staarnadel feine Substanzverluste hergestellt, in die Pilzmasse eingerieben wurde; täglich und zwar früh des Morgens vor der Fütterung wurde Gewicht und Temperatur bestimmt; die letztere, in ano gemessen, erreichte nur am Tage nach der Operation 39° C. und schwankte sonst zwischen 38,0 und 38,8; das Gewicht dagegen nahm fast constant ab von 910 am 2. Tage bis 681 am 19., dem Tode vorangehenden Tage. Die Gewichtsverluste betrugen in den ersten 7 Tagen zwischen 20 und 70 Grm. pro Tag, zusammen 175 oder durchschnittlich 25 per Tag. Der Gesammtverlust betrug 25 pCt. des Anfangsgewichtes, derjenige der ersten 7 Tage 19 pCt.

An den Augen entwickelten sich mässig heftige Entzündungen mit Trübung des Kammerwassers, Keratitis rechterseits und chemotischer Schwellung der Conjunctiva linkerseits. Diese Processe bildeten sich indess allmählich zurück unter Hinterlassung von narbigen Bildungen. —

Der Sectionsbefund ergab: Starke Abmagerung, bedeutender Fettschwund, im grossen Netz eine geringe Anzahl von Cysticerken, Mesenterium und grosses Netz völlig fettfrei, Muskeln dünn und blass. Im Mesenterium des Dünndarms liegen in gallertigem Fettgewebe eingebettet kirschkerngrosse Lymphdrüsen von durchscheinend graulichem Aussehen, mit verwaschenen weisslichen Herden. Pankreas sehr gross, derb, Drüsensubstanz von graulicher Farbe. — Leber von gewöhnlicher Grösse, enthält einige theils längliche, theils rundliche Einlagerungen an der Oberfläche, die fest, aber nicht eingezogen erscheinen; an der Serosa zahlreiche bindegewebige Auflagerungen. Am linken Leberrande befindet sich eine etwa 5 Mm. lange scharf umschriebene gelblichweisse Einlagerung, von sehnigen Verdichtungen der Serosa umgeben. — Milz klein, blass und schlaff, von feuchter Beschaffenheit, sonst unverändert. — Lungen blutreich, sonst normal. Im rechten Herzen dunkle Blutgerinnsel, im linken flüssiges Blut. Auf dem Aortenbogen sitzt eine kirschkerngrosse, schieferige Lymphdrüse. Jugulardrüsen frei. Am Kehlkopf finden sich wieder einige vergrösserte gallertige Drüsen. Kehlkopf- und Oesophagusschleimhaut blass. — Die linke Cornea ist stark kugelig hervorgewölbt, aussen glatt, im Centrum eine scharf umschriebene, länglich-ovale weissliche Masse von 2 und 5 Mm. Dm., die auf der hinteren Fläche der Hornhaut liegt. Die Iris schmutzig

bräunlich gefärbt, überzieht die ganze Hinterfläche der Cornea. Von einer Pupille ist nichts zu sehen. Am rechten Auge ist nur, entsprechend einer Trübung der Cornea eine kleine Synechie vorhanden, welche von der Mitte der Iris zur Cornea zieht.

Sowohl in den Herden der Leber, wie den narbigen Massen der vorderen Augenkammern fanden sich reichliche Massen junger spindelförmiger Elemente, die zum Theil stark verfettet waren.

Es lässt sich somit nicht leugnen, dass einige Gründe vorliegen, um an die Befunde bei menschlicher Syphilis zu erinnern, indess können dieselben ihrer geringen Entwicklung wegen kaum als entscheidend angesehen werden. Indessen aber genügen sie um eine etwaige Verwechselung mit Tuberculose auszuschliessen. Ausserdem ist ferner der in so kurzer Zeit zum tödtlichen Ausgange führende Verlauf des Processes, der trotz sehr sorgfältiger Fütterung, in besonderem Käfig, eintrat, bemerkenswerth. Derselbe ist weder der Augenverletzung, noch etwaigen Fehlern in der Wartung des Thieres zuzuschreiben, da viel schwerere Augenaffectionen, wie sie sich nach gleichzeitig gemachten anderen Infectionsversuchen an diesem Organ entwickelt hatten, an Thieren, die unter genau denselben Bedingungen beobachtet und gepflegt wurden, keineswegs diesen deletären Einfluss auf die Thiere ausübten.

Impfversuch 2. Der zweite, am 18. April mit Syphilis beschickte Culturapparat, No. 19, blieb unberührt bis zum 8. Juli 1875, an welchem Tage ein älterer, schon einige Zeit in meinem Besitz befindlicher Affe — Cercopithecus — mit diesem Apparat entnommenen Pilzmassen geimpft wurde, und zwar wurde mit einer Pravazspritze eine Injection in das Praeputium, eine zweite in die rechte Brustseite unterhalb der Brustwarze subcutan gemacht, eine dritte links in gleicher Höhe. Nur an der linken Brustseite entstand ein, bald aufbrechender Abscess, welcher übrigens das Wohlsein des Thieres nicht zu stören schien, erst am 1. September, also 7 Wochen nach der Impfung, ist im Protokoll Folgendes notirt: Der geimpfte Affe ist schwer erkrankt, es hatte sich vor einiger Zeit eine granulationsartige Geschwulst an der Basis der Schneidezähne des Oberkiefers gebildet, die sich bald in ein unreines Geschwür verwandelte. Das Thier blieb meist am Boden des Käfigs, hüllte sich fortwährend in seine Decke und frass nur Leckereien, hustete ein wenig. Eine weitere Untersuchung während des Lebens war leider nicht möglich wegen der immer zunehmenden Bösartigkeit desselben. Es wurde daher am 31. August durch Blausäure getödtet.

Die anatomische Untersuchung ergab nun Folgendes (leider ist

das Protokoll verloren gegangen, indess konnten die einzelnen Befunde an den aufgehobenen Präparaten controlirt werden): An der linken Brustseite fand sich ein länglich ovaler, taubeneigrosser Abscess, der mit trockenen käsigen Massen gefüllt und von einer ziemlich dicken Bindegewebsschicht umgeben war. Seine Längsaxe verlief in der Richtung der Rippen und drang derselbe in einen Intercostalraum bis auf die Pleura vor. Von dieser Stelle aus fanden sich, der Grenze zwischen Knorpel und Knochen folgend, eine Reihe etwa erbsengrosser derber Knoten mit käsigem Centrum, welche subpleural lagen und sich bis zur oberen Apertur des Brustkorbes erstreckten. Die Lunge war an der Stelle des grössten Knotens durch sehr derbe, schwielige Bindegewebsmassen an die Thoraxwand fixirt und enthielt an dieser Stelle eine etwa 3 Ctm. im Durchmesser haltende mattweiss gefärbte, von breiten bindegewebigen Zügen umgebene derbe Einlagerung. Kleinere ähnliche Bildungen fanden sich zerstreut durch das ganze Organ, ebenso in der anderen Lunge. Viele derselben befanden sich an der Oberfläche und dann gewöhnlich unter einer schwieligen Verdickung der Pleura. Die kleinsten, von der Grösse eines Hirsekorns, ähnelten im Allgemeinen zwar Miliartuberkeln, doch zeichneten sie sich ebenso wie die grösseren durch ihre derbere Beschaffenheit und den festen Zusammenhang auch derjenigen Partien aus, welche schon eine weissliche oder sogar gelbe Farbe angenommen hatten; nirgends liessen sich breiige Massen herausdrücken und fehlte es ebenso auch an zerfallenen oder erweichten Stellen. Die übrigen Theile der Lungen waren völlig lufthaltig und durchaus normal. Der grösste dieser Knoten ist in der Figur 3 der Tafel I und II abgebildet. Die schwieligen Ränder treten auf der Schnittfläche der Lungensubstanz zu wenig deutlich hervor. Die lobuläre Zeichnung der Schnittfläche ist dagegen auf der Abbildung etwas zu stark hervortretend wiedergegeben.

Zahlreiche Durchschnitte, welche durch die Knoten von der verschiedensten Grösse angefertigt wurden, gaben nun darin eine vollständige Uebereinstimmung aller, dass die Hauptmasse derselben aus einem starren, zellreichen Bindegewebe zusammengesetzt wurde, welches namentlich an den peripherischen Theilen äusserst reich an spindelförmigen Elementen war. Gerade in diesem Umstande liegt ein sehr wesentlicher Unterschied gegenüber den miliaren Tuberkeln, zumal wenn sie in so acuter Weise entstanden waren, wie dies hier unzweifelhaft der Fall war. Es kann auch wohl nicht in Zweifel gezogen werden, dass die Entstehung des grössten Lungenherdes mit der vorerwähnten Abscessbildung an der Injectionsstelle der linken

Brustwand steht, mit dem sie sich fast unmittelbar berührte. Die kleineren Knoten der Costalpleura liegen in der Richtung der grösseren Lymphbahnen dieser Gegend, welche der Richtung der A. mammaria entspricht. —

Ferner fanden sich sehr ausgedehnte Veränderungen am Kopfe, äusserlich in der Gegend des rechten Unterkieferastes eine ausgebreitete käsige Einlagerung, unter welcher der Knochen an der Eintrittsstelle des N. inframaxillaris entblösst und rauh war, und die sich nach oben bis zum äusseren Ohrgang erstreckte.

In der Schädelhöhle fanden sich äusserst ausgebreitet ähnliche käsige Massen, welche namentlich zwischen der Dura mater und der Schädeldecke in etwa millimeter-dicker Lage eingelagert waren; die innere Fläche der Dura mater und die Pia dagegen waren frei, ebenso das Gehirn. Da sich diese Massen bis in die rechte mittlere Schädelgrube hinein erstrecken, lässt sich wohl annehmen, dass sie mit der entsprechenden Veränderung an der rechten Gesichtshälfte in Zusammenhang standen. Auch diese Massen bestanden theils aus verfetteten Rundzellen, theils aus spindelförmigen Elementen, die aber durch derbes Zwischengewebe grösstentheils zusammengehalten wurden; nur an wenigen Stellen waren breiige Einlagerungen vorhanden. Stellenweise wurde dies Gewebe von mit Blut gefüllten Gefässen durchzogen, wie sie bekanntlich in tuberculösen Neubildungen gar nicht vorkommen. Namentlich in den erweichten, mehr eitrig aussehenden Stellen findet sich ausserdem eine zahllose Menge feiner Stäbchen, die mit ihren Enden oft zu zweien vereinigt sind; seltener lange Fäden, bisweilen zu Gruppen und Büscheln vereinigt. Stücke dieser Substanz, welche mit absolutem Alkohol und Aether in grossem Ueberschusse behandelt wurden, zeigten durchaus keine Veränderung dieser Körper, ebenso konnten dieselben nicht durch Alkalien oder Säuren zum Verschwinden gebracht werden. Die kürzeren Stäbchen entsprachen in jeder Beziehung denjenigen der Culturapparate 19 und 20, welche früher geschildert wurden, während allerdings die Fäden jene um das Drei- bis Vierfache an Länge übertrafen; doch möchte ich nicht anstehn, dieselben als eine weitere Entwicklung jener zu betrachten, da sich alle möglichen Uebergänge zwischen beiden extremen Formen vorfanden: es scheinen die Stäbchen in einem besonders günstigen Medium zu langen Fäden auswachsen zu können.

Späterer Zusatz: Ein sehr wesentlicher Beitrag zur Beurtheilung dieses Falles hat sich mir bei der nachträglichen Durchmusterung der Präparate ergeben; es ist dieses Befundes deshalb

in den Mittheilungen an der Naturforscherversammlung zu Cassel — Tageblatt, Prager med. Wochenschrift und Wiener allgem. med. Zeitung — keine Erwähnung gethan worden. Aufmerksam gemacht nämlich durch die Befunde eines später zu erwähnenden Falles von Impf-Syphilis, bei dem äusserst charakteristische Veränderungen am Schädel vorhanden waren, wurden noch bei der Schlussredaction dieser Arbeit die mit einem Theil der Weichtheile theils in Spiritus, theils in chromsaurem Kali aufbewahrten Schädelknochen einer nochmaligen genauen Beobachtung unterzogen und die noch anhaftenden Weichtheile entfernt. Es fand sich nun an zwei Stellen, nämlich über dem linken Augenbrauenbogen, sowie etwas weiter oben, an der Linea semicircularis temp. die Knochenoberfläche in äusserst charakteristischer Weise verändert; namentlich die untere Stelle, welche sich an einem in Spiritus conservirten Stück befindet, ist besonders merkwürdig; an derselben sieht man eine etwa 1 Ctm. im Durchmesser haltende kreisrunde Partie des Knochens auffallend weisslich und dicht erscheinen, während der umgebende Knochen durch den Blutgehalt röthlich erscheint. Inmitten dieser Partie findet sich nun eine von kleinen rundlichen Vertiefungen durchsetzte, poröse Stelle von etwa Erbsengrösse, deren stärkste Vertiefung ganz erheblich unter dem Niveau des umgebenden Knochens liegt. Die Vertiefung ist mit einem derben Gewebe ausgefüllt, welches sich unter dem Mikroskop als aus einem gefässhaltigen derben Bindegewebe bestehend erweist, welches von grosskernigen runden und spindelförmigen Elementen dicht durchsetzt ist, also völlig den festeren Partien der im Inneren des Schädeldaches befindlichen Neubildung entspricht. Dass hier von Tuberkeln keine Rede sein kann, ist einleuchtend, wogegen die Uebereinstimmung mit häufigen Befunden an den Schädelknochen Syphilitischer in die Augen fällt. In Folge dieses nachträglichen Befundes muss ich mich über die Beweiskraft auch dieses Falles noch viel entschiedener aussprechen, als ich es früher zu thun geneigt war. —

Ferner enthielten die beiden Nieren mehrere, an der Oberfläche flache Hervorragungen bildende Herde von grauweisser Farbe, die sich keilförmig gegen das Mark zuspitzen; die grösseren von breiten Bindegewebslagen umgeben, käsig im Centrum, von durchweg derber Consistenz. Auch hier bestanden schon die kleinsten Herde aus einer mächtigen Infiltration des Grundgewebes mit spindelförmigen Zellen, die Epithelien der Harnkanälchen verfettet oder ganz zerfallen, die Kanälchen stellenweise comprimirt. Nirgends bestanden die bei Tuberculose nie fehlenden kleineren Herde, durch deren Ver-

schmelzung erst die grösseren gebildet werden. — In der Leber endlich zeigte erst die mikroskopische Untersuchung die Anwesenheit zahlreicher Wucherungsherde an den Theilungsstellen der Portalgefässe, zu deren Anerkennung als Miliartuberkel aber der von mir zuerst geschilderte und später vielfach bestätigte typische Sitz solcher Gebilde in den äussersten Schichten der Acini fehlte. Es lässt sich somit auch von diesem Objecte sagen, dass, wenngleich eine scheinbare Aehnlichkeit mit Miliartuberculose zugelassen werden kann, eine sorgfältige Berücksichtigung dessen, was wir über den Sitz der Miliartuberkel in der Leber wissen, schon hinreicht, um ein voreiliges Urtheil zu verhüten. Gewiss wird derjenige, welcher den cellulären Veränderungen grösseres Gewicht beilegt, als ich glaube, denselben zugestehen zu dürfen, einen noch grösseren Werth diesen Differenzen beilegen müssen; mir genügt es, sie hier hervorgehoben zu haben, um nicht den Verdacht leichtsinnigen Verfahrens bei der Beurtheilung mikroskopischer Objecte zu erwecken und ich gestehe sehr bereitwillig, dass eben die Unsicherheit der histologischen Diagnose es war, welche mich bewog, so lange über diesen Fall zu schweigen, bis neue Versuche die Constanz des Befundes bestätigt und seine Verschiedenheit von tuberculösen Veränderungen noch sicherer dargethan hätten. Erst nachdem ein anderer Fall bei einem Thiere der gleichen Art vollständig übereinstimmende Resultate ergeben hatte, bei denen der ganze Verlauf noch deutlicher, als in den vorher besprochenen Fällen die syphilitische Natur des Impfprocesses erwies, habe ich mich entschlossen auch diesen Fall als einen vollkommen echten zu bezeichnen.

Ausserdem erscheint es mir sehr nothwendig, bei dieser Gelegenheit zu betonen, dass es sich in der Thiermedicin zu einer Art Dogma herausgebildet hat, anzunehmen, dass alle käsigen Veränderungen, welche bei Affen gefunden werden, der Tuberculose angehören; vor nicht zu langer Zeit stand auch die menschliche path. Anatomie noch auf diesem Standpunkte. Jetzt wissen wir glücklicher Weise dass innerhalb dieses Gebiets scharfe Differenzirungen vorgenommen werden können und müssen, und wir vermögen schon, nicht etwa aus einzelnen Zellen, sondern aus dem Habitus der ganzen Neubildung, aus der Beziehung zu den einzelnen Organen und Organbestandtheilen, welche diese infectiösen Neubildungen darbieten, genauere Differential-Diagnosen zu begründen; sollten wir diese Erfahrungen bei künstlich erzeugten Krankheitsprocessen ausser Acht lassen? Versteht man sich auch hier zu einem kritischeren Verfahren, als bisher, so wird mancher Miliartuberkel bei Thieren sich als ein

total differenter Vorgang entpuppen. Wie viel hier noch für Jedermann zu lernen sei, mag eine eigene Erfahrung zeigen, die ich an einem plötzlich gestorbenen grauen Papagey machte. Es fand sich die schönste Miliartuberculose der Leber, während freilich alle anderen Organe jeder pathologischen Veränderung vollkommen entbehrten. Die mikroskopische Untersuchung ergab nun das überraschende Resultat, dass jeder dieser Knoten durch einen grossen Mikrokokkenhaufen gebildet wurde, der, wie bei den septischen Abscessen der Leber durch die Anhäufung dieser Organismen kolossal dilatirte Capillaren enthielt. — Möge man sich deshalb hüten, in gleicher Weise Alles, was knotig ist und gelb oder grau aussieht, im Thierkörper für Tuberkel zu erklären; ohne genaue histologische Untersuchung ist eine vernünftige Verwerthung experimenteller Ergebnisse in unserem Gebiet ein Unding.

Nachdem im Jahre 1876 theils andere Arbeiten mich ausschliesslich in Anspruch nahmen, theils auch Culturversuche mit Syphilis fehlschlugen, nahm ich diese Untersuchungen erst im Jahre 1877 wieder auf.

Am 9. Mai 1877 erhielt ich von Herrn Prof. Weiss ein vor einer halben Stunde exstirpirtes Praeputium, welches einen indurirten Schanker trug. Die sofort vorgenommene Untersuchung ergab an der Oberfläche des Geschwürs eine dichte Lage von Mikrokokken, Fäden fehlten hier vollkommen. In einem Gemisch, welches auf 100 Theile Wasser 17 Glycerin und 1,6 Kochsalz enthielt, bewegten sich die Körnchen sehr lebhaft. Dieselben Elemente fanden sich auch in den Gewebsmassen, welche nach Spaltung der beiden Blätter aus der Induration und ihrer Umgebung durch Schnitt gewonnen wurden und zwar fanden sich bewegliche Körperchen nur in den Gewebsspalten, während sie in den zelligen Elementen zwar auch vorhanden, aber unbeweglich waren. Lymphe, welche in Capillarröhrchen aus der Sklerose aufgesammelt wurde, ergab denselben Befund.

Von der zerriebenen, an Mikrokokken sehr reichen Substanz der Induration, bei deren Gewinnung sorgfältig die Beimischung der oberflächlichen Masse vermieden wurde, werden drei Kaninchen und einem Hunde geringe Mengen in die äusseren Geschlechtstheile submucös injicirt. Es entstehen aus diesen Impfungen indess keine merkbaren Veränderungen, keine Induration oder Ulceration, wie erwartet wurde. — Zweien Meerschweinchen wurde ferner von derselben Flüssigkeit ½ Theilstrich oder ⅛ C.-Ctm. in die Bauchhöhle

eingespritzt. Wiederum trat hier, wie bei dem ersten Kaninchen continuirlicher Gewichtsverlust ein; das erste wog bei der Impfung 370 Grm., an den folgenden Tagen: 340, 312, 302, 296, 265; das zweite zuerst 258, vom 3. Tage an 250, 225, 224, 213, 198; jenes starb am 18., dieses am 17. desselben Monats, also am 8. und 9. Tage nach der Impfung.

Das zuerst gestorbene Thier konnte erst am 2. Tage untersucht werden, während das zweite noch in Agone zur Untersuchung diente.

Bei dem ersteren fanden sich im Harn aus der Harnblase nur unbewegliche Körnchen, bei dem zweiten im Harn sehr zahlreiche Körnchen mit lebhafter Bewegung, etwas seltener bewegliche Stäbchen, ebenso im Pericardium und in der Galle; im Peritoneum dagegen nur sehr wenig gleichartige Elemente. In den Organen waren keine Veränderungen nachzuweisen. — Es ergibt sich also auch hier die bemerkenswerthe Thatsache, dass aus Schankern gewonnene Organismen unter Umständen eine ungewöhnlich hohe Infectionsfähigkeit besitzen und in relativ kurzer Zeit nach Uebertragung geringer Mengen unter hochgradigem Gewichtsverlust den Tod herbeiführen.

Von demselben Geschwür wurden kleine Stücke in zwei, diesmal mit je einem Hühnerei beschickte Culturapparate übertragen. Die Apparate standen seit einigen Tagen im Warmzimmer bei einer Temperatur von 30—40 °. Es hatten sich an dem freiliegenden, nur von einer dünnen Eiweissschicht bedeckten Dotter Spuren einer Area vasculosa ausgebildet, eine Embryoanlage war nicht wahrzunehmen. Am 9. Mai geschah die Implantation, am 21. war das Eiweiss stark getrübt, der Dotter ausgeflossen, an der Rissstelle der Dotterhaut fanden sich mit Blutgefässen reichlich durchsetzte Massen, daneben auf dem ausgeflossenen Theil des Dotters eine 5 bis 6 Mm. im Durchmesser haltende, rundliche derbe graugelbe Masse, welche Bindegewebe mit Gefässen, grosse, vielleicht epitheliale Zellen mit grossen Kernen, körnerreiche Dotterkugeln und enorme Massen kurzer unbeweglicher Stäbchen, zu grossen Platten vereinigt; an einigen Stellen fanden sich auch Ballen von Körnchen, die sich durch das Fehlen der scharfen Contur und den stärkeren Glanz der Körnchen sehr wesentlich von den Dotterzellen unterschieden.

Von diesen letzteren Massen wurde am 21. Mai einem Meerschweinchen eine ganz geringe Menge mittelst einer feinen Pravazspritze in das Gewebe der beiden Ohren eingespritzt. Am folgenden Tage etwas Schwellung, die am 3. schon verschwunden ist, nichtsdestoweniger wird das Thier am Abend desselben Tages in seinem Isolirkäfig todt gefunden. Die Organe sind frei, nur im Blut finden

sich ziemlich spärliche bewegliche Stäbchen und Mikrokokken. Die tödtliche Wirkung scheint demnach in der zweiten Generation erheblich zugenommen zu haben. —

Eine weitere Versuchsreihe schloss sich der vorigen am 8. Juni an. An diesem Tage wurde der 2. Culturapparat untersucht, der am 9. Mai mit Substanz von einem Schanker beschickt war. Die ausgeflossene Dottermasse war an der Oberfläche eingetrocknet. Eine unter Spray entnommene Probe enthält zerfallene Dotterkugeln, sodann grosse, weiche Mikrokokkenhaufen, die einzelnen Körperchen sehr klein und schwach lichtbrechend. Daneben wenige, bewegliche Körperchen.

Es sollte versucht werden, welche Resultate gegenüber den vorstehend berichteten diese längere Zeit vegetirende Substanz ergeben würde, welche nicht mehr Stäbchen, wie die erstere enthielt.

Zur Herstellung einer womöglich wirksameren, etwas frischeren Infectionsflüssigkeit war ferner am 23. Mai ein seit dem 14. des gleichen Monats mit Hausenblasegallerte beschickter Apparat mit einer geringen Menge der Galle des an diesem Tage gestorbenen Meerschweinchens beschickt. Der Inhalt des Apparates bildete am 8. Juni eine hellgelbe klare Flüssigkeit mit geringem, weisslichem Niederschlag am Boden. Derselbe enthält ausser amorphen Massen wenige und kleine bewegliche Körperchen.

Zu den mit den beiden Substanzen angestellten Parallelversuchen dienen je zwei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde von möglichst gleicher Beschaffenheit. Die beiden Kaninchen gehörten demselben Wurfe an und waren beide grauschwarz, die Hunde waren kleine gracile glatthaarige weisse Pinscher, Mutter und Sohn, der letztere bei uns geboren. Von dem ersten Apparat werden je einem Kaninchen und Meerschweinchen 1,5 C.-Ctm., von dem zweiten den Parallelthieren 4 C.-Ctm. in die Bauchhöhle eingespritzt. Die Hündin erhält in die Bauchhaut 1,5 vom ersten, der junge Hund 4 C.-Ctm. vom zweiten Culturapparat injicirt. Endlich werden noch einer jungen Ziege die beiden Flüssigkeiten in gleicher Menge gemeinschaftlich eingespritzt.

Am 12. Juni zeigen nur der junge Hund und die Ziege Veränderungen an den Injectionsstellen. Der erstere hat neben dem Penis eine länglich-ovale, derbe Anschwellung von 2 Ctm. Länge und 0,5 Breite. Die Schwellung ist nicht empfindlich und scheint das Allgemeinbefinden nicht gestört. Die Ziege zeigt eine ähnliche Schwellung am Ohr. Der gleiche Befund am 13.

14. Juni. Die Hündin zeigt nun deutlicher als gestern, wo die

Erscheinung zwar aufgefallen, aber nicht weiter beachtet war, eine ausgebreitete Röthung der fast ganz unbehaarten und pigmentlosen Haut an Brust und Bauch. Gestern war die Röthung mehr streifig, schien gedrückten Stellen zu entsprechen, heute ist sie mehr gleichmässig ausgebreitet. Rechts von der Mittellinie eine kleine weissliche Narbe, die Injectionsstelle. Die gerötheten Theile erscheinen etwas ungleichmässig geschwollen, von teigiger Beschaffenheit.

Am 19. Juni hat die Ziege eine gleichmässige Schwellung des ganzen Ohres, an dem die Injection stattgefunden. Das Gewicht hat zugenommen. Die Kaninchen und Meerschweinchen sind frei geblieben. Bei dem kleinen Hunde hat die Schwellung am Penis abgenommen, auch Schwellungen der Inguinaldrüsen, welche früher bemerkt wurden, haben sich verringert. Ebenso ist die Röthung und Schwellung der Haut bei der Hündin verringert. Die Ziege und die beiden Hunde erhalten Injectionen einer weiteren Cultur, die aber, weil ohne jeden Erfolg, nicht weiter beschrieben wird.

Da weiterhin auch die Schwellung am Ohr der Ziege abnahm, so schien es zunächst, als wären alle diese Versuche ohne weitere Folgen geblieben und wäre entweder die übertragene Masse aus den Culturapparaten nicht wirksam oder die Thiere der syphilitischen Infection nicht zugänglich. Da, wenn auch beschränkte Veränderungen schon früher bei Kaninchen constatirt waren, so schien das erstere wahrscheinlich. Indess sollten wir bald von dem Ungrund dieser Annahme überzeugt werden.

Die beiden schwarzgrauen Kaninchen waren in einen separaten Stall des für diese Thiere bestimmten Gebäudes versetzt worden, um von denselben günstigen Bedingungen Vortheil zu ziehen, wie die normalen, daselbst gezüchteten Thiere. Diese Ställe haben einen separaten Auslauf ins Freie und sind seitlich durch niedere Mauern und darüber befindliche Lattenverschläge von den Nachbarställen getrennt. Verluste haben wir in diesen Ställen nur an ganz jungen Thieren erlebt und einmal durch eine favusartige Hyphomycetenaffection. Um so auffälliger war es, als uns am 5. Juli gemeldet wurde, dass eines dieser Thiere gestorben sei. Dasselbe hatte geworfen und zwar 13 Junge, die durch 14 Tage gut gediehen, dann zu Grunde gingen. Leider wurden sie uns nicht zur Untersuchung gebracht. In der Bauchhöhle fand sich eine grosse Menge blasser trüber Flüssigkeit ohne Spuren entzündlicher Veränderungen am Peritoneum. In der Flüssigkeit waren kleine weissliche Flocken suspendirt. Diese, sowie die feinen Trübungen bestanden ausschliesslich aus Mikrokokken, die sich zu grösseren und kleineren Haufen

zusammengeballt hatten. Ausserdem kommen noch äusserst kleine lebhaft bewegliche, oft zu zwei und drei vereinigte Körperchen vor, die zu kurzen Ketten bis zur Länge von 1,2 Mm. aneinander gereiht waren. Die einzelnen Körnchen wurden auf 0,24 Mm. geschätzt. Ferner enthielt die Flüssigkeit rothe Blutkörperchen, von welchen einzelne kolbige Abschnürungen zeigten, wie bei der perniciösen Anämie.

Die übrigen Organe boten keine bemerkenswerthen Veränderungen dar. Die Milz ist entschieden verdickt, dunkelroth, weich; die Leber dunkelbraun, die Nieren und Lungen blutreich. Nirgends eine Herd-Erkrankung.

Eine noch höhere Bedeutung erlangte der Befund, als am 1. October auch eines der beiden am 8. Juni geimpften Meerschweinchen einging und genau denselben Befund, wie das vorher erwähnte Kaninchen darbot; das Thier zeigte ohne besondere Organveränderungen einen äusserst hochgradigen Hydrops ascites, die Bauchhöhle enthielt nämlich 85 C.-Ctm. einer röthlichen Flüssigkeit ohne jedes Gerinnsel, das Peritoneum war frei von entzündlichen Veränderungen.[1]) Das Gewicht des Thieres ohne die hydropische Flüssigkeit betrug 456 Grm.; nehmen wir an, dass die Flüssigkeit das specifische Gewicht des Wassers besessen habe, was natürlich ein geringeres absolutes Gewicht bedeuten würde, als der Wirklichkeit entspricht, so würde sie 15 pCt. des Gesammtgewichts betragen haben, gewiss eine sehr ansehnliche Menge und bei Kaninchen, so viel mir bekannt, noch nicht beobachtet.

Von den beiden am 8. Juni 1877 geimpften Hunden starb die Mutter, nachdem sie nach Ablauf der erwähnten Hautaffection keine besonderen Erscheinungen von Erkrankung gezeigt, als dass sie sich auffallend ruhig verhielt, den Winterstall und ihr Lager nicht mehr gern verliess, am 22. August 1877. Das Thier war im trächtigen Zustande Anfangs December 1876 angekauft worden, hatte am 26. desselben Monats zwei Junge zur Welt gebracht, von denen das eine bald nach der Geburt starb. Ihr Gewicht betrug am 30. März 1877 3390 Grm., am 12. Juni 1877, 6 Tage nach der Syphilis-Impfung

1) Ein Fall von Hydrops bei einem syphilitischen Neugeborenen ist neuerdings von Dr. E. Schütz (Prag. med. Wochenschr. 1878. No. 45 u. 46) beschrieben worden. Leider war der dabei gemachte Befund einer ausgedehnten Verengerung kleiner Arterien durch Wucherung ihrer Wandungen zur Zeit der Untersuchung der oben angeführten Fälle noch nicht gemacht worden, doch ist es nicht unwahrscheinlich, dass ähnliche Veränderungen bei unseren Versuchsthieren den sonst nicht leicht zu erklärenden Hydrops veranlasst hatten.

3470, am 29. Juni 3150, am 7. August 3050, gleich nach dem Tode am 21. August 2210. Sie hatte also in 70 Tagen nach der Impfung einen Gewichtsverlust von mindestens 1260 Grm. erlitten. Es muss hier nochmals hervorgehoben werden, dass die Ställe sehr geräumig und luftig sind und unsere allgemeinen Resultate bei den Versuchsthieren vollkommen befriedigend waren. Nur ab und zu in den heissesten Sommertagen traten diarrhoische Zustände auf, die bei zeitiger Anwendung von Salicyl- oder Benzoësäure bald nachliessen. Bei diesem Thiere speciell war die Aenderung des Benehmens nach der Impfung äusserst auffallend. Der Verlust von mehr als einem Drittel des Körpergewichts manifestirte sich dabei nicht durch eine auffällige Abmagerung der Hautdecken, kann daher nur dem Gewichtsverlust innerer Organe zugeschrieben werden.

Die Obduction ergab Folgendes: das Herz ist gross, die Lungen sind stark pigmentirt. Die Serosa der Darmschlingen ist stellenweise stärker injicirt und mit einigen Hämorrhagien besetzt. Im Dickdarm blutig tingirter Inhalt, Schleimhaut gewulstet, stellenweise blutig tingirt. Milz ziemlich gross und derb. Im grossen Netz, nahe dem Pankreas ein hirsekorngrosses trocknes gelbes Knötchen, in der Nähe ein kleineres, grauweiss durchscheinendes. Die mikroskopische Untersuchung zeigt massenhafte, unregelmässig angeordnete glänzende Körnchen, ohne jede Bewegung, es tritt auch bei Cultur auf dem Objectträger keine Vermehrung ein. Ein ähnliches Knötchen auch in der Oberfläche der rechten Niere. Einzelne Drüsen am Netze sind bis zu Erbsengrösse angeschwollen, derb dunkelviolett, im Gewebe einzelne gelbliche Flecken. Schilddrüse etwas vergrössert, der rechte Lappen ist 2,05 Ctm. lang und 1,0 breit, der linke 1,85 lang und 0,8 dick (Soyka). An dem macerirten Schädel fand sich noch an der vorderen inneren Spitze des rechten Scheitelbeins, in unmittelbarer Nähe der Nähte eine 3 Mm. im Durchmesser messende kreisrunde Stelle, an welcher der Knochen etwas vorgewulstet und derber, dichter, als an den übrigen Theilen erscheint, von der Nachbarschaft abgegrenzt durch eine tiefe Furche mit scharf abgeschnittenen Rändern und porösem Grund, nach Art der Demarkationsfurchen, wie sie aber auch in einem gewissen Stadium der Entwicklung syphilitischer Neubildung am Knochen vorkommen.

Alles in Allem genommen, möchte ich auch in diesem Fall die, wenn auch spärlichen Befunde auf die Impfung zurückbeziehen. Freilich würde aus denselben hervorgehen, dass der Hund kein sehr günstiges Object für diese Versuche darstellt. Die Dickdarm-Erkrankung ist offenbar ganz frisch und kann nicht mit der allmäh-

lichen, unmittelbar nach der Impfung beginnenden Abnahme des Körpergewichts in Zusammenhang gebracht werden.

Der am gleichen Tage geimpfte junge Hund war, wie bemerkt, am 26. December 1876 von der vorher erwähnten Hündin geboren und lebte mit ihr zusammen in demselben Stalle. Am 30. März 1877 im Alter von etwa 3 Monaten, wog er 1480 Grm., am 6. April 1680, am 11. April 1770, am 18. April 2400, am 8. Mai 2350, am 17. Mai 2600, am 12. Juni, 6 Tage nach der Impfung, 2850, am 29. Juni 2750, am 7. August 2650. Nach dem Tode der Mutter wird das Thier in einen anderen Stall zu einem jungen Hunde transferirt. Es tritt eine, wenn auch spärliche Gewichtszunahme ein: 6. September 2800, 29. September 2600, 29. October 2800, 14. Januar 1878 3350, 16. Februar 2550. — Da das Thier von nun an vollkommen wohl erschien, nur sich stets durch sein einfältiges Wesen und Gekläffe unleidlich machte, wurde es nicht weiter gewogen und am 13. Juni zu einem kymographischen Versuch verwendet, worüber anderweitig zu berichten sein wird.

Die sofort nach dem Tode vorgenommene Section ergab Folgendes: Die Lungen retrahiren sich nur wenig, die Läppchen sind zum Theil ad maximum ausgedehnt, das Gewebe ist grösstentheils blass, an einzelnen Stellen stark geröthet, an einigen dunkelviolett gefärbt. Die letzteren sind zum Theil eingesunken, zum Theil liegen sie im Niveau der übrigen Oberfläche. Hier vorzugsweise findet sich im Gewebe röthlich-schaumige Flüssigkeit, die in grösseren Mengen die Bronchen und Trachea erfüllt. Schilddrüse nicht vergrössert, Länge der Seitenlappen 16 und 21 Mm., Breite 9 und 8 Mm. Die Leber ist sehr gross und brüchig; die Milz gleichfalls gross, dunkel blauroth gefärbt, derb und ziemlich blutreich. Die Nieren von normaler Grösse, Kapsel dünn, gut ablösbar, an der Oberfläche namentlich der rechten Niere ziemlich umfangreiche, aber nicht sehr tief eindringende Narbenbildungen. Die Vertiefungen erscheinen nicht weisslich, sehnig. Das ganze Gewebe stark durchfeuchtet. Im Magen etwas graue Flüssigkeit, mit festen Speiseresten untermischt. Im Duodenum galliger Chymus, Schleimhaut stark geröthet. Dünndarm zusammengezogen, enthält ebenfalls galligen Chymus; im Dickdarm gallige Fäces. Das Muskelfleisch ist von gutem Aussehen, die Hautdecken ziemlich fettreich. Die Gelenkknorpel an den Extremitäten sind auffallend dünn und durchscheinend; am Durchschnitt erscheint die spongiöse Substanz der langen Röhrenknochen in der ganzen Ausdehnung der Epiphysen und stellenweise noch eines Theils der Diaphyse vollkom-

men compact; von den Epiphysenlinien ist keine Spur erhalten; die compacte Rinde in der Mitte der Diaphyse der Femora ist sehr fest und dick, so dass hier das Mark nur eine Breite von 2 Mm. besitzt. — Am Schädel fand sich nach der Maceration noch ein auffallender Befund; es zeigen sich nämlich an der freien Oberfläche der Schädel- und Stirnbeine zwischen den Lineae semicirculares und der mittleren Längsnaht jederseits zwei etwa Centimeter breite Streifen der Knochenoberfläche rauh, wie cariös arrodirt, obwohl niemals eine entzündliche Affection an diesen Theilen bemerkt worden war, oder Veränderungen an den die Knochen bedeckenden Weichtheilen vorhanden gewesen wären. Auch dieses scheint mir einige Beziehung zu der Impfung zu besitzen, wenn wir uns erinnern, wie häufig gerade bei Syphilis des Menschen erst die Section entsprechende Veränderungen der Stirnbeine entdecken lässt, während im Leben scheinbar keine Störungen an diesem Theil stattgefunden haben. Die Veränderungen an den Extremitätenknochen dagegen kann ich wegen ihrer diffusen Verbreitung nicht wohl solchen localen Processen zurechnen und vermuthe eher einen Zusammenhang mit dem Genuss von naviculahaltigem Wasser, welches diese beiden Thiere lange und wiederholt erhalten hatten. Verschieden, wie bei anderen, in gleicher Weise behandelten Hunden hatte sich bei diesen kein Kropf entwickelt, wogegen das Knochenwachsthum zurückgeblieben und vorzeitig sistirt, wie mir scheint auch die geistigen Fähigkeiten sich mangelhaft entwickelt hatten. Sollte es mir gelingen, weiteres, diesen Gegenstand betreffendes Material zu gewinnen, so werde ich nicht unterlassen, nochmals auf diese beiden Fälle zurückzukommen und einige Eigenthümlichkeiten, welche für das vorliegende Thema geringere Bedeutung haben, genauer zu schildern.

Was nun endlich das letzte Versuchsthier dieser Reihe angeht, die junge Ziege, welche ebenfalls am 9. Juni 1877 geimpft wurde, so ging auch diese unter auffälligen Erscheinungen zu Grunde, ohne dass für dieselben anatomisch eine genügende Ursache sich hätte nachweisen lassen. Es traten nämlich Anfang August Krämpfe und Nackenstarre ein und wurde das Thier am 5. d. M. durch Verbluten getödtet. Es fanden sich nur, entsprechend der Injection in die Bauchhöhle fibröse Verdichtungen am grossen Netz und Magen, ferner ein Cysticercus an der Leber. Die Milz ist mässig gross, 6 Ctm. lang, 4,5 breit und 1,8 dick; an der Oberfläche weiss getüpfelt durch partielle Verdichtungen des Ueberzugs, die Substanz derb, mit reichlichem Balkenwerk. Mesenterialdrüsen etwas ver-

grössert, blassgrau, mit weisslichen verwaschenen Follikeln. Nieren, Herz, Lungen, Hirn ohne bemerkbare Veränderungen. Schilddrüse klein, derb, röthlich. Auch die mikroskopische Untersuchung ergab nichts Bemerkenswerthes. Eine andere Ziege von dem gleichen Wurf erfreut sich vollständigen Wohlseins noch gegenwärtig, es wäre also immerhin, trotz des Fehlens leichter erkennbarer Veränderungen, möglich, dass auch hier ähnliche Beziehungen bestehen, wie in den anderen, zum Theil zu gleicher Zeit erfolgenden Todesfällen bei Versuchsthieren dieser Reihe. Was mich betrifft, so muss ich gestehen, dass mir diese Möglichkeit erst bei der Durchmusterung der Versuchsergebnisse im Zusammenhange nahe getreten ist; ich will auf dieselbe selbstverständlich kein grösseres, die eigentliche Frage entscheidendes Gewicht legen, aber ich hielt es für meine Pflicht, spätere Beobachter in den vollen Besitz meiner Versuchsergebnisse zu setzen und darauf aufmerksam zu machen, dass die so vielfach discutirte Pathologie der Syphilis doch vielleicht noch einige weniger bekannte Entwicklungsphasen besitzt.

Die vierte und meiner Meinung nach entscheidende Versuchsreihe wurde an einem Pärchen Kapuciner-Affen (Cebus) angestellt, welches ich im Juni 1877 von Geupel in Leipzig erhalten. Die Thiere befanden sich mit einem Hamadryas zusammen in dem grössten meiner Ställe und haben niemals an Krankheiten gelitten, ausser in der ersten Zeit ihrer Ankunft, wo sie in Folge des Transports bei ungünstiger Witterung etwas Husten hatten. Auch dieser wurde durch benzoesaures Natron, das in der Milch gegeben wurde, sehr bald vollkommen beseitigt. Die beiden noch gegenwärtig lebenden Thiere sind äusserst munter, stark gewachsen und erfreuen alle Besucher durch ihr lebhaftes Wesen. Selbst der Verlust ihrer Schwanzspitzen, der im letzten Winter in Folge mangelhafter Heizung des Stalles stattfand, hat ihrer Gesundheit keinen Abbruch gethan. Es ist wichtig, dies anzuführen, damit die positiven, an einem dieser Thiere gewonnenen Resultate keinem Zweifel begegnen.

Was, wie ich höre, auch Anderen begegnet sein soll, dass nämlich nicht jede Syphilisimpfung bei Affen anschlägt, bestätigte sich auch hier zunächst. Der erste Impfversuch an diesen Thieren wurde am 27. Juli 1877 vorgenommen.[1]) Herr Prof. Pick hatte die Güte in meiner Gegenwart eine Induration von der kleinen Schamlippe eines syphilitischen Weibes zu exstirpiren, von welcher ein linsen-

1) S. Anhang No. II. Spätere leichte Lues (Pick).

grosses Stück sofort dem männlichen Kapuciner-Affen an der linken Scrotalhälfte implantirt wurde. Es wurde, um des Einheilens ganz sicher zu sein, ein kleiner Hautschnitt gemacht und mittelst einer Pincette das Stückchen tief unter der Haut fortgeschoben. Die Einheilung erfolgte ohne Eiterung, indess blieb jede weitere Erkrankung aus, das eingeheilte Stück verkleinerte sich immer mehr und ist jetzt keine Spur mehr von demselben zu entdecken. Das Thier lebt noch und ist gut gediehen; ob Veränderungen im Innern des Körpers vorhanden, wird sich später erweisen.

Von derselben Induration wurden zwei Stücke in Culturapparate gebracht, welche schon seit einigen Tagen den bis dahin unveränderten Inhalt je eines Hühnereies enthielten. Am 2. August zeigt sich in beiden die Dottermasse theils zerflossen, theils graugelb bis schwarz gefärbt und ist furchtbar stinkend; die mikroskopische Untersuchung ergibt zahllose sporenhaltige Bacillen, mit zum Theil lebhaften Bewegungen. Obwohl diese Formen mit den früher in den Culturen mit Syphilis gesehenen Formen keine Aehnlichkeit besitzen, wird doch ein Impfversuch an der Aeffin gemacht. Dieselbe erhält an der linken Brustseite eine subcutane Injection von 0,25 C.-Ctm. Am 9. August hatte sich an dieser Stelle eine haselnussgrosse, weiche, fluctuirende Geschwulst gebildet. Am folgenden Tage ist dieselbe an der Spitze aufgebrochen und lässt etwas röthliche, klare Flüssigkeit aussickern. Ein wenig davon wird mit einem frisch ausgezogenen Glasröhrchen aufgenommen. Die Flüssigkeit enthält sehr viel rothe, wenige, aber sehr lebhaft sich contrahirende weisse Blutkörperchen und eine grosse Menge Fetttröpfchen von der verschiedensten Grösse, endlich einige Fettkörnchenkugeln. Bacillen sind nicht vorhanden, dagegen einige kleinste Körperchen mit Molecularbewegung (?). Auch eine Objectträgercultur zeigt keine weitere Entwicklung. Wahrscheinlich war die Hauptmasse des Eiters vorher schon entleert. Die Affection heilte sehr bald ohne eine Spur zurückzulassen, auch das Allgemeinbefinden des Thieres schien in keiner Weise gestört. Die Bacillen hatten also nichts mit der Syphilis zu thun. —

Ebensowenig Erfolg hatte eine am 5. Octbr. vorgenommene Impfung des männlichen Affen, dem von einem an demselben Tage exstirpirten Praeputium mit indurirtem Schanker [1]) Theile beigebracht wurden. Allerdings war das Stück vor dem Hinübertragen in mein Institut für wenige Augenblicke in Müller'sche Flüssigkeit gelegt worden:

1) Vgl. im Anhange die Mittheilung von Hrn. Prof. Pick über diesen Fall No. I, bei dem bereits secundäre Erscheinungen zur Zeit der Exstirpation vorhanden waren.

doch hatte das chromsaure Salz nur die oberflächlichsten Schichten gefärbt. Es wurde, um chemisch unveränderte Theile zu erhalten, das Stück von der Schnittfläche her gespalten bis zu der, an der Oberfläche nur ganz wenig ulcerirten Induration. Hier konnte man sowohl ungefärbtes Gewebe, wie auch, was wichtiger, Gewebsflüssigkeit in Haarröhrchen sammeln, welche in diesen gerann, also jedenfalls nicht von dem Chromsalz verändert war. Diese letztere enthält ausser wenigen rothen Blutkörperchen zahlreiche oscillirende runde Körperchen und spärlichere Stäbchen mit langsamer, schwankender, schlängelnder Bewegung. Der männliche Kapuciner-Affe erhielt nun um 4 Uhr Nachmittags von der geronnenen Flüssigkeit ein Stück mit der Impfnadel tief unter die Haut des rechten Scrotum und ein 1 Ctm. langes Glasröhrchen, mit derselben Substanz gefüllt, unter die Haut des linken Oberschenkels eingeführt. Wiederum Einheilung ohne jeden Zwischenfall, weiter aber keine Veränderung.

Begreiflicher Weise hatten auch mich diese, vielleicht nur scheinbaren, Misserfolge zweifelhaft gemacht, ob überhaupt der Affe ein für die Uebertragung von Syphilis günstiges Object darstellt. Immer wieder wurde der erste Fall untersucht, um über seine Natur ins Klare zu kommen und jedesmal musste ich mir sagen, dass freilich wichtige Differenzen gegenüber einer Tuberculose vorhanden waren, dass aber dennoch ohne weitere positive Erfahrungen die syphilitische Natur jenes Processes zweifelhaft bleiben müsste. Schon halb verdrossen durch dieses Missgeschick gelang es mir endlich mit einem am 29. December 1877 von Prof. Pick exstirpirten Schanker [1]) positive Resultate zu erhalten, welche allen früheren, scheinbar noch so unbedeutenden Befunden neues Gewicht verleihen mussten.

Es wurden der Kapuciner-Aeffin an diesem Tage je ein Stückchen des Schankers unter die Bauchhaut und unter die Haut an der Innenfläche der hinteren linken Extremität eingeführt und heilten daselbst ohne jede Reactionserscheinung ein; die Lymphdrüsen schwollen in der linken Inguinalgegend zwar etwas an, jedoch in nicht erheblicher Weise, so dass es überhaupt schwer war, sich davon Rechenschaft zu geben, ob eine leichtere chronische Schwellung zurückgeblieben war. Das Thier schien beinahe durch 6 Wochen vollkommen gesund.

Da es von seinen stärkeren Kameraden viel zu leiden hatte, wurde es von dem Diener in ein Arbeitszimmer des Instituts ge-

1) Vgl. Anhang No. IV. (Pick) Lues trat nach der Exstirpation ein und verlief vollkommen parallel der Erkrankung unseres Impfthieres. Siehe hierüber meine Bemerkung am Schluss. Kl.

bracht und dort in einem geräumigen Käfig gehalten. Dies verschaffte uns die Gelegenheit, seine fast 6 Wochen nach der Impfung auftretende Erkrankung genau zu beobachten. Ungefähr am 6. Februar fing das Thier zu frösteln an, frass schlecht, und hatte diarrhoische Stühle. Am 8. wird eine Analtemperatur von 40,3 constatirt und erhält das Thier 1 Grm. Natronbenzoat per os. Am 9. Februar ist die Temperatur um 10 Uhr Vormittags 38,3.

Als ein neues und bald unser Interesse in höchstem Maasse in Anspruch nehmendes Symptom wurde an diesem Tage das Auftreten bläulicher Flecken im Gesicht bemerkt. Am 10. ist die Temperatur um 8 Uhr früh 38,4; wieder sind dünnflüssige, ziegelrothe Stühle eingetreten. Wiederum 1 Grm. Benzoat, diesmal per anum applicirt. Am 12. Vormittags ist die Temperatur 38,1. An der Nase und den oberen Augenlidern haben sich einige der bläulichen Flecke in flache Hervorragungen umgewandelt, welche zum Theil, vielleicht in Folge des Kratzens, nässen. Am 13. Temperatura ani 37,6. Es hat eine weitere Eruption von Papeln an Gesicht, Wange, Stirn und Lippenschleimhaut stattgefunden.

An diesem Tage wird von mir folgender Befund zu Protokoll gegeben:

„Die beiden zuerst entstandenen Knoten unter dem inneren Augenwinkel des rechten und in der Mitte des unteren Augenlids des linken Auges — s. Fig. 1. Taf. I u. II — haben jetzt einen Durchmesser von 3 Mm. Sie bilden flache Hervorragungen, die an ihrer Oberfläche kleine braunröthliche Schorfe tragen. Der dritte Knoten, auf der rechten Seite unter dem ersten gelegen, an der Seitenfläche der Nase ist kleiner, blassröthlich, mit glatter Oberfläche. Von diesem aus zieht heute eine Reihe kleiner und blasser Knötchen über den Nasenrücken auf die andere Seite der Nase. Verschorfte Knoten finden sich ferner über der rechten Augenbraue, in der linken Schläfengegend, in den Ohrmuscheln. Unter dem linken Ohre sitzt ein Knötchen, welches an dem hervorragendsten Theil ein kleines Bläschen trägt. Bei der Eröffnung entleert sich etwas klare Flüssigkeit. Auch an der linken Hälfte der Unterlippe ist ein Knötchen, welches eine kleine Blase trägt." Die Abbildung wurde am folgenden Tage angefertigt. — Der weitere Verlauf des Processes gestaltete sich nun in der Weise, dass in wenigen Tagen jede Eruption verschwunden und auch das Allgemeinbefinden in Kurzem wieder ein völlig normales zu sein schien. Am 14. Februar wurde noch eine Analtemperatur von 38,1, am 15. eine solche von 38,0 gemessen.

Mit dem Beginn der warmen Jahreszeit wurde dann die Aeffin wieder in den gemeinschaftlichen Stall gebracht. Von Krankheitserscheinungen wurde nichts bemerkt, ausser dass sie scheuer war als früher, sich gern verkroch und, namentlich gegen das Ende wenig Nahrung zu sich nahm, welche ihr, von den übrigen Thieren gesondert, verabreicht wurde. Einige Tage vor dem Tode soll sie auch etwas gehustet haben.

Am 17. Mai 1878 früh trat der Tod ein und wurde sofort die Section ausgeführt.

Obductions-Protokoll: An der Haut und den Schleimhäuten ist nur eine grosse Blässe auffallend, von den Impfstellen ist nichts mehr zu erkennen, ebenso ist jede Spur der Hauteruption verschwunden. Die Schwanzspitze ist leicht kolbig angeschwollen, völlig verheilt. Beim Einschneiden entleert sich eine geringe Menge graugelben Eiters. Der letzte der vorhandenen Wirbel ist in seiner unteren Hälfte vom Periost entblösst, die Markhöhle mit gut granulirendem Mark gefüllt. Weiter nach aufwärts ist weder an den Muskeln noch Knochen des Schwanzes etwas Abnormes wahrzunehmen. — Die Inguinaldrüsen sind leicht vergrössert, derb, graugelb. Die Axillardrüsen noch etwas grösser, von zum Theil schieferiger Farbe. In den Jugulardrüsen dünnflüssiges graurothes Blut (Proben werden in Glasröhren gesammelt, die letzteren nach der Füllung sofort zugeschmolzen). In den Pleurahöhlen eine ganz klare blassgelbe Flüssigkeit in geringer Menge (Proben gesammelt). Die Lungen retrahiren sich mässig; die rechte ist an der Oberfläche blass, durch feine Fasersofffäden locker an die Costal- und Pericardialflächen befestigt. An der Lunge findet sich noch ein kleiner vierter Lappen, der an der Unterfläche median liegt, neben einer mit der Cardia zusammenhängenden Geschwulst. Auf der blassen Oberfläche der Lunge eine Reihe rother und rothbläulicher Flecken, über denen die Serosa mit feinen Faserstoffanflügen bedeckt ist.

Die linke Lunge ist ad maximum vergrössert, überall locker verklebt; an der hinteren Fläche ist sie fester adhärent und finden sich hier derbe fibröse Schwarten.

Im Pericardium nur wenig klare Flüssigkeit. Herz sehr schlaff. (Vor der Eröffnung wird Blut aus den beiden Ventrikeln in frisch ausgezogenen Glasröhrchen aufgesammelt.) Die Herzhöhlen sind weit, die Musculatur schlaff, blassbräunlich, die Klappen zart.

Nach der Herausnahme der Brusteingeweide im Ganzen zeigt sich, dass die haselnussgrosse an der Cardia sitzende Geschwulst aus einer vergrösserten Lymphdrüse besteht, welche von derben, fibrösen

Lagen eingeschlossen, ein erweichtes käsiges Centrum besitzt. Weiterhin nach oben findet sich eine 5 Mm. lange platte, graugefärbte Bronchialdrüse. Die grössere Geschwulst liegt vollkommen median, ragt auch in die linke Pleurahöhle hinein; auf dieser Seite schliesst sich an dieselbe nach oben hin eine derbe, schwielige Masse an, welche zwischen Trachea und Aortenbogen eingeschaltet ist und diese etwas nach links verdrängt. An der hinteren Fläche der linken hepatisirten Lunge nimmt man eine tiefe Furche für die Aorta thor. wahr. Die Intima aortae unterhalb des Bogens zeigt feine, mattgelbe, streifige Einlagerungen. Bei dem Durchschneiden der zwischen Aorta und Trachea gelagerten Massen ergibt sich, dass dieselben aus schwieligem Bindegewebe bestehn, in welches grössere und kleinere feste käsige Massen eingelagert sind.

Die grösseren Bronchen enthalten locker eingelagerte gallertige Massen. — Die Hauptmasse der linken Lunge ist grauroth hepatisirt, wenig blutreich (s. Fig. 2. Taf. I u. II). Der obere Lappen ist gleichmässig derb, feinkörnig, in den centralen Theilen graugelb gefleckt. Am Unterlappen befindet sich entsprechend der stärkeren Convexität, nahe dem oberen Rande eine derbe schwielige Bildung auf der Pleura von etwa 2 Ctm. Durchmesser, die in der Mitte etwas eingezogen ist und hier die grösste Dicke besitzt, nach den Seiten allmählich sich verdünnt und in feine strahlige Narbenzüge übergeht.

Auf dem Durchschnitt sieht man die schwieligen Massen der Pleura in der Mitte in das Lungenparenchym eingreifen; in ihrer Fortsetzung findet sich hier ein grosser bis an die Lungenwurzel eingreifender Herd, welcher aus einer derben durchscheinenden grauweissen homogenen Substanz besteht, die in ihrer oberen Hälfte eine derbe, gelb gefärbte, scharf umschriebene Einsprengung enthält; ausserdem sieht man in dieser Masse Durchschnitte der Bronchen und Gefässe, jene mit gelblichen Massen gefüllt. Von hier aus erstrecken sich längs der grossen Gefässe und Bronchen weit hinauf bis zur Theilungsstelle der Trachea schwielige Bindegewebsmassen, die weiss und homogen sind und nur ein paar käsige Bronchialdrüsen umschliessen. Die gallertige Ausfüllungsmasse des linken Bronchus reicht bis zur Theilungsstelle der Trachea. Diese selbst zeigt keine Veränderung, ebensowenig der Kehlkopf. Im Unterlappen der linken Lunge findet sich noch ein kleinerer Herd von ähnlicher grauer Beschaffenheit mit derbem käsigem Centrum, sowie eine grobkörnig hepatisirte Stelle, welche in der Zeichnung links unten zu erkennen ist. Die rechte Lunge ist grösstentheils lufthaltig; die Lungenbläschen

sind stark durch Luft ausgedehnt. Unter den bläulichen Stellen der Oberfläche finden sich umschriebene dunkelrothe Hepatisationsherde. Nur im unteren Lappen sind auch hier einige in der Figur sichtbare Knoten vorhanden, welche aus derbem grauem Gewebe bestehen und nur stellenweise eine kleine gelbe Einsprengung besitzen.

In der Peritonealhöhle befindet sich eine mässige Menge klarer Flüssigkeit. Die Mesenterialdrüsen sind etwas vergrössert, schieferig gefärbt. Die Leber ist bläulichroth gefärbt, zeigt an ihrer äusseren Fläche keine Veränderungen, nur auf einem kleinen, neben der Pfortader gelegenen Lappen findet sich eine kleine weissliche, derbe aber leicht abstreifbare Auflagerung, die aus einem älteren Fibringerinnsel besteht. Die Därme sind blass, im Inneren ohne Veränderung. Das Mesenterium und grosse Netz ist mit orangegelben Fettträubchen in mässiger Menge besetzt. Auch bei genauester Durchmusterung lassen sich hier keine Knötchen entdecken. — Die Milz ist derb, mit glatter, gespannter Kapsel, Oberfläche bläulich gefärbt —, ist von einigen strahligen, narbigen Vertiefungen durchzogen. Die grösste Länge beträgt 42 Mm., Breite 21 Mm., Dicke 10 Mm. Das Pankreas blass und schlaff. Die Nebenniere ist links 20 Mm. lang, 1,5 breit und 5 Mm. dick, halbmondförmig; die Substanz stark durchfeuchtet, das Mark weiss, die Rinde graubraun. — Die linke Niere ist 35 Mm. lang, 19 Mm. breit und 17 dick, die Kapsel leicht trennbar, die Oberfläche glatt, blass, grauroth. An der grössten Convexität findet sich ein rundlicher, flach hervorragender Knoten von 5 Mm. Dm., von grauweisslicher, durchscheinender Beschaffenheit, ein kleinerer ähnlicher an der vorderen Fläche, in dessen Umfang stärkere Gefässröthung. Auf dem Durchschnitt erscheint die Rinde blassblauroth, die Marksubstanz stärker geröthet. Der grössere Herd spitzt sich nach innen allmählich zu und reicht bis zur Grenze des Marks und der Rinde. Die zweite Niere enthält ähnliche Herde, sie wurde injicirt.

Das Gehirn hat eine gute Consistenz, in der Pia mater der Convexität des Grosshirns einige kleine, frische Hämorrhagien. Die Knochen, welche keine gröberen Veränderungen darzubieten schienen, sollten macerirt werden, leider geschah dies nur mit dem Schädel, der nach der gelungenen Präparirung folgende, in der Fig. 2 Taf. III u. IV abgebildete, überaus wichtige Veränderungen zeigte: Längs des ganzen Supraorbitalbogens und von hier aus nach oben längs der beiden Hälften der Kranznaht sieht man sich eine zarte Knochenauflagerung erstrecken, die porös ist, von weiten Gefässlücken durchsetzt und nach oben hin an Mächtigkeit ganz allmählich abnimmt.

Auch in dem freien mittleren Theil des Stirnbeins finden sich einzeln oder gruppenweise grössere Gefässöffnungen, an einer solchen Gruppe ebenfalls leichte höckerige Knochenauflagerungen. Gerade in der Mittellinie, oberhalb der Nasenwurzel befinden sich innerhalb der hyperostotischen Zone übereinandergelagert zwei länglich ovale Vertiefungen, von denen die obere und gröbere von einem wallartigen Rande von sehr dichter Knochensubstanz umgeben ist, während der Grund der Vertiefung sehr zahlreiche und dicht gestellte Gefässlücken aufweist. Mit dem Knochenwall beträgt der Durchmesser in der Quere 6,6, in der Höhe 3,5 Mm. Die untere Vertiefung ist etwas kleiner, ihr fehlt der Knochenwall, dagegen hat sie in der Mitte der porösen Grundfläche eine flache Hervorragung, auf welcher eine grössere Gefässöffnung erkennbar ist. Die dicht unterhalb dieser Stelle gelegenen Processus nasales des Stirnbeins zeigen eine auffallende Verschiedenheit auf beiden Seiten; rechts ist der ganze Theil fast halbkugelig vorgewulstet durch eine glatte, dichte Knochenauflagerung, links dagegen von einer tiefen strahligen Narbe durchsetzt, welche in der Medianlinie an der hier noch vorhandenen Frontalnaht beginnt und zwei Arme nach links entsendet, einen mehr nach oben, der bis auf die freie Fläche des Stirnbeins reicht, einen mehr nach unten bis fast zum Thränenbein reichenden. Diese ungefähr millimeterbreiten Furchen besitzen an ihrem Grunde eine poröse Beschaffenheit, während die Ränder aus dichtem Knochen bestehen. Die benachbarten Theile des Nasenbeins sowie des linken Thränenbeins und Oberkieferfortsatzes sind noch in höherem Maasse usurirt, so dass hier gröbere Defecte entstehen und von den oberen Rändern dieser Knochen nur äusserst zarte, perforirte Lamellen übrig geblieben sind. Die sorgfältig ausgeführte Maceration hat alle diese zarten Reste sehr schön erhalten und überzeugt man sich von ihrer Integrität leicht durch Vergleichung mit dem rechten, nicht veränderten Thränenbein.

Auf dem Durchschnitt erscheint das Stirnbein etwas dichter, als die weiter hinten gelegenen Theile des Schädeldaches; an seiner Innenfläche bemerkt man auch hier weite Gefässöffnungen und Furchen, während Auflagerungen fehlen. Die Abbildung kann natürlich nur den allgemeinen Eindruck der Veränderung wiedergeben und muss ich daher auf die vorstehende Beschreibung Gewicht legen. Das Präparat wurde auf der 51. deutschen Naturforscherversammlung vorgelegt und von den path. Anatomen als überzeugend anerkannt, soweit mir darüber Aeusserungen zu Ohren gelangten. Selbstverständlich steht es Jedem zur Prüfung zur Disposition, der sich nach

meinem Institut bemühen will. Es dürfte dasselbe zum ersten Mal den untrüglichen Beweis liefern von einer gelungenen Uebertragung der Syphilis auf Affen.

Ich gehe nun weiter in der Mittheilung der Resultate, welche die feinere Untersuchung der gewonnenen Präparate ergab. Da mir schon die Schwierigkeiten genügend bekannt waren, welche der Nachweis von Schistomyceten in gehärteten Organen, namentlich bei Syphilis darbietet, so bereitete ich bereits bei der Section des Thieres Alles vor, um sofort wenigstens einen Theil der Objecte in vorwurfsfreier Weise zur mikroskopischen Untersuchung zu gewinnen. Zu dem Zwecke wurden Flüssigkeiten, wie schon im Protokoll erwähnt, in frisch ausgezogenen Glasröhrchen aufgenommen und eingeschmolzen. Die Resultate dieser Untersuchung wurden sofort protokollarisch niedergelegt.

Am 17. Juni wurde Folgendes constatirt: 1. Die geschwellten Lymphdrüsen aus der Inguinal- und Axillargegend enthalten reichlich verfettete Lymphzellen, ausserdem Stäbchen in Gruppen und vereinzelt. — 2. In dem grösseren Nierenknoten wurden in der abgestreiften Flüssigkeit zwar Nierenepithelien und spindelförmige Zellen nachgewiesen, aber keine Stäbchen. — 3. In dem gallertigen Bronchialschleim aus der linken Lunge waren verfettete Zellen und ziemlich spärlich Stäbchen enthalten. — 4. Das Blut aus dem linken Herzen war im Glasröhrchen geronnen, es enthielt nur wenige bewegliche kleine Körperchen, die runden Blutkörperchen waren völlig unverändert, von auffallend verschiedener Grösse. — 5. Die kleinsten Knoten aus der linken Lunge enthielten sehr zahlreiche blasse Stäbchen und Fäden, die namentlich in Kaliglycerin sehr deutlich hervortraten. Die letzteren erreichten bis 18 μ Länge und waren völlig ungetheilt, die Breite konnte auf kaum 0,5 μ geschätzt werden.

Am 19. konnten in der in Glasröhren aufbewahrten Lungenflüssigkeit getheilte Stäbchen mit ziemlich lebhafter Bewegung nachgewiesen werden. Durch Chloroformdämpfe in der Stricker'schen Kammer konnten diese Bewegungen sistirt werden. — In der in gleicher Weise aufgehobenen Pleuraflüssigkeit hatte sich ein kleines blasses Gerinnsel ausgeschieden, welches Stäbchen von derselben Beschaffenheit und platte, endotheliale Zellen, zum Theil mit braunen Pigmentkörnern gefüllt, enthielt. — Eine aus der V. subclavia stammende, im Glasrohr geronnene Blutprobe wurde mit Kampherwasser entfärbt und dann mit Bismarckbraun tingirt: sie enthielt grosse Mikrokokkenballen, welche rings umgeben waren von reihenweis gestellten Kokken, wie sie in Fig. 4 auf Taf. I u. II abgebildet sind. Jeder Coccus

befindet sich in einem kleinen Abstande von den anderen; mit diesen Zwischenräumen beträgt die Grösse des einzelnen 0,7—0,8 μ.

Am 25. wurde wieder eine bis dahin im Glasrohr eingeschlossene Blutprobe untersucht. Das Blut war verflüssigt. Die rothen Blutkörperchen nur zum Theil erhalten, in der Flüssigkeit waren zahlreiche Mikrokokkenketten von 5—10 Gliedern vorhanden. Mit diesem Blute wird ein Culturversuch angestellt, der am 31., nach 5 Tagen seinen Abschluss fand. Die Resultate werden weiterhin mitgetheilt werden.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe des Thieres ergab nun an allen pathologisch veränderten Stellen höchst übereinstimmende Resultate, welche jeden Gedanken an eine mögliche Verwechslung mit zufällig entstandener Tuberculose absolut unmöglich machen. Vorerst kommt der Befund in den Knoten der Nieren in Betracht, bei denen schon das makroskopische Verhalten gegen die tuberculöse Natur sprach. Die gleichmässige, durchscheinende Beschaffenheit derselben, das Fehlen käsiger Einlagerungen, sowie miliarer Knoten in der Nachbarschaft liessen einen solchen Gedanken nicht leicht aufkommen. Die histologische Zusammensetzung aber widersprach ihm vollends; denn die ganze Veränderung wird von einer gleichmässigen Zunahme des interstitiellen Gewebes gebildet, bewirkt durch die Einlagerung zum Theil langer, sehr schön ausgebildeter Spindelzellen, zum Theil auch von kürzeren Elementen, welche ein glänzendes Protoplasma und einen grossen bläschenförmigen Kern besitzen, in die bindegewebige Grundsubstanz. In den centralen Theilen des Knotens sind die Harnkanälchen comprimirt, in den peripheren gut erhalten.

Es liegt also auch von dieser Seite durchaus nichts vor, was eine Verwechselung mit tuberculösen Bildungen als möglich erscheinen lässt. Dagegen haben wir eine Veränderung vor uns, wie sie in ganz ähnlicher Weise auch bei frischen Syphilomen der Menschen vorkommt. Nur ist sie daselbst selten in der Reinheit zu beobachten, wie in dem vorliegenden Fall, indem meistens bekanntlich dieser Befund nur in den peripherischen Theilen frischer Syphilome angetroffen wird, während das Centrum sich in mehr oder minder hohem Grade verfettet erweist. Ganz übereinstimmende Verhältnisse hat man dagegen häufiger Gelegenheit an exstirpirten syphilitischen Geschwüren zu beobachten, sowie an nicht ulcerirten Hunter'schen Knoten. Es sei daher noch Einiges über den Bau dieser letzteren

hinzugefügt, um so mehr, als man auf diese Verhältnisse bis jetzt wenig Gewicht gelegt zu haben scheint.

Ein ausgezeichnetes Vergleichsobject bot sich mir in der am 4. Juni von Prof. Pick exstirpirten Induration dar. Es handelte sich hier um einen Schleimhautknoten, der von durchaus intactem Epithel überzogen war. Die Zellwucherung war, wie in allen diesen Fällen, ungleichmässig durch die kleine Geschwulst verbreitet, jedoch so, dass die einzelnen Herde am dichtesten in der unmittelbar unter den Papillen gelegenen Schicht sich fanden, hier in der That bisweilen zu fast gleichmässiger Infiltration zusammenflossen. Dieses herdweise Auftreten der Zellneubildung hängt übrigens nur von der Structur der Cutis ab und fehlt, wie allgemein bekannt, an Organen mit weicherer und gleichmässigerer Grundsubstanz. In der Cutis folgt die Bildung regelmässig Gefässzügen, welche dem Verlauf der einzelnen Bündel derben desmoiden Gewebes folgen. Indem diese sich vielfach durchflechten und von freien nichtinfiltrirten Bündeln durchflochten werden, erhält man auf senkrechten Schnitten eine scheinbare herdweise Anordnung der Zellen, welche aber in der That bald Längs-, bald Schräg-, bald reinen Querschnitten der einzelnen Bündel entspricht oder durch sie hervorgebracht ist. In allen diesen einzelnen Herden haben nun die dichtgedrängten zelligen Elemente den oben schon angedeuteten endothelialen Charakter. Es sind niemals oder nur an sehr wenigen Stellen wirkliche Rundzellen, unveränderten weissen Blutkörperchen entsprechend, sondern längere oder kürzere Elemente mit glänzendem Protoplasma; in jenen ist oft nur eine ganz schmale Zone von Zellsubstanz vorhanden, welche den grossen bläschenförmigen Kern umgibt, an einem oder beiden Enden aber oft schon in eine feine Spitze übergeht. Zwischen den Zellen befindet sich stets eine meist nur sehr schmale Lage eines streifigen Bindegewebes. Besondere Aufmerksamkeit verdienen besonders die Kerne, welche, wie bemerkt, die Hauptmasse der Zelle ausmachen und bläschenförmig sind, mit einer recht deutlich doppelt conturirten Membran; in dem Inneren derselbet finden sich nun eine grosse Menge glänzender Kernkörperchen, gewöhnlich regelmässig der Membran anliegend, zum Theil aber auch frei im Inneren. Sie nehmen bei Behandlung mit Methylviolett eine intensive blaue Färbung an, welche sich nicht durch schwache Essigsäure ausziehen lässt, wie dies bei der Färbung der Zwischen- und der Zellsubstanz der Fall ist. Bisweilen scheinen auch statt der gewöhnlich vorkommenden runden oder etwas eckigen Körperchen mehr längliche, stäbchenförmige Gebilde hier vorzukommen. Es liegt daher, sowohl wegen

dieser Form, wie auch der Echtheit der Methylviolettfärbung die Frage nahe, ob es sich vielleicht um Organismen handle. Aber es ist diese Frage nicht an alten Präparaten zu entscheiden, sondern nur an lebendigem Gewebe. Dass solche Organismen in Kernen vorkommen können, dafür kann ich eine Beobachtung anführen, welche ich allerdings ebenso wenig, wie die vorliegende, habe durch wiederholte Beobachtung verificiren können; es betrifft dieses die Untersuchung eines frischen Lepraknotens, den ich der Güte meiner Freunde Bidenkap und Heiberg in Christiania verdankte; die am 31. August 1877 niedergeschriebene Notiz lautet: „Vormittags. Lepra untersucht. Ein Stück vom Vorderarm einer alten Frau exstirpirt, frischer Knoten, in älterer Induration gelegen. Saftreiches, junges Bindegewebe, gruppenweise grosszellige gelbe Massen. Das Gewebe enthält stellenweise ungeheuere Massen 3—4 Mm. langer Stäbchen, die meist zu kleinen Gruppen vereinigt sind (ich bildete in der Notiz ganz skizzenhaft diese Formen ab; es sind mit der Längsseite zu drei oder vier nebeneinander gelagerte Stäbchen, welche gewöhnlich mit dem einen Pol etwas convergiren) und im Kern zu liegen scheinen (?). In der Flüssigkeit — Eierweiss — isolirt, zeigen sie langsame Bewegungen, ein Hin- und Herzittern und Schwanken des einen Pols, keine Ortsbewegung."

Soweit meine damalige, wörtlich wiedergegebene Notiz; die Bemerkung wegen des Kernes hatte ich völlig vergessen, bis sie mir ins Gedächtniss zurückkam, als die Untersuchung jener Induration Aehnliches zu ergeben schien.

Es liegt hier also eine Frage vor, welche ich nur aufstellen will, um zur weiteren Untersuchung derselben anzuregen. Verlassen wir doch endlich einmal die einseitige Untersuchung gehärteter Objecte und wenden uns derjenigen lebender Gewebe zu. Die erstere verschuldet ohne Zweifel zu einem guten Theil, dass die Frage der Anwesenheit von Organismen in so vielen Fällen von infectiösen Processen bisher unentschieden bleiben musste. Jeder, der sich mit diesen Dingen beschäftigt hat, wird mir zugeben, dass es sehr häufig nicht gelingt, in Objecten, welche in frischem Zussande die besten und sichersten Befunde gaben, dieselben im gehärteten Zustande wiederzufinden. Ich will damit keineswegs das Streben für überflüssig erklären, auch diese Schwierigkeit zu überwinden und zu versuchen, wieder sichtbar zu machen, was durch die Präparationsmethode scheinbar verschwunden ist, aber es wäre gewiss ebenso fehlerhaft, nur gefärbte Objecte als zweifellose Zeugen zuzulassen.

Noch eine zweite Eigenthümlichkeit von Hunter'schen Knoten,

welche mein Interesse in Anspruch nahm, ist zu erwähnen; es sind dies reichliche Mengen von Plasmazellen, welche namentlich in den tiefsten Theilen des Knotens vorkamen, ganz den von Ehrlich im Archiv f. mikr. Anatomie Bd. 13. Taf. 21 abgebildeten entsprechend. Dieser Autor, welcher sehr sorgfältige Studien über Anilinfärbungen gemacht hat, gibt an, dass die „damit gefärbten Plasmazellen gegenüber dem Grundton eine ausserordentlich scharfe Nüancirung geben, die an Schönheit und Klarheit durchaus nicht der Färbung des Amyloids durch Methylviolett nachsteht.“ [1]) Ich vermag nicht zu sagen, ob hiermit eine so intensiv rothe Färbung gemeint sei, wie sie die bekannte Reaction des Amyloids ergibt. Auch die Zeichnungen Ehrlich's geben diese letztere Färbung eigentlich nicht; die Plasmazellen der Induration dagegen waren so intensiv roth gefärbt, dass ich sogleich an Amyloid erinnert wurde. Ich vermag nun nicht zu sagen, ob dies auch bei anderen Plasmazellen vorkommt. Jedenfalls wäre eine solche Degeneration einzelner Zellen von grosser Wichtigkeit für die Frage des Zusammenhanges zwischen Syphilis und Amyloid. Zu entscheiden bin ich sie nicht im Stande, da hierzu weitere Studien über Plasmazellen nothwendig wären. Beiläufig sei noch bemerkt, dass die von Frisch als Amyloid beschriebenen Zellen mycotisch erkrankter Hornhäute schwerlich als solche werden anerkannt werden können; dagegen würde schon das Fehlen der Anilinfärbung sprechen, mehr noch die Doppelbrechung, welche noch an keinem Objecte beobachtet wurde, welches allgemein als Amyloid bezeichnet wird. Wahrscheinlich handelt es sich um myelinartige Bildungen oder Cholestearin, wofür auch das angegebene Verhalten gegen Jod und Schwefelsäure sprechen würde. —

Ebenso überzeugende Präparate lieferte die Untersuchung der Herde in den Lungen. Wo jüngere Knoten oder die peripherischen Theile älterer untersucht wurden, da bestand die wesentliche Veränderung, wie in der Niere, aus einer interstitiellen Einlagerung der gleichen grosskernigen Elemente wie sie vorher beschrieben wurden. Dieselben umschlossen in dichtester Weise die mit Zellen und zum Theil mit Faserstoffmassen erfüllten Alveolen. Innerhalb der interstitiellen Neubildung waren die Blutgefässe noch grösstentheils erhalten und mit Blutkörperchen gefüllt, wodurch auch eine erhebliche Differenz gegenüber tuberculösen Bildungen gegeben ist. Der Alveoleninhalt zeigt in den mit chromsauren Salzen gehärteten Präparaten sehr grosse und schön erhaltene eckige Zellen als Auskleidung

---

1) a. a. O. S. 267.

der Wandung, Elemente unzweifelhaft epithelialer Natur. Nach innen von denselben findet sich dann der gewöhnliche Inhalt bei pneumonischen Veränderungen, Faserstoff, Lymphzellen und rothe Blutkörperchen. In den älteren Knoten kann man nun eine gegen das Centrum zunehmende Verkleinerung der Alveolen und gleichzeitig eine Zunahme der wuchernden interstitialen Gewebe wahrnehmen. Endlich kommen Stellen, in denen von den Alveolen gar nichts mehr zu sehen, sondern nur ein gleichmässiges, kleinzelliges Gewebe vorliegt, dessen Elemente zum Theil verfettet und in einer derben netzartigen Grundsubstanz eingebettet liegen. Auch an diesen Stellen fehlt es an den für tuberculöse Processe so charakteristischen kugligen Anordnungen der neugebildeten Massen, welche durch Verschmelzung kleinerer Herde hervorgebracht werden. In den grossen bindegewebigen Zügen endlich, welche die grössten Knoten umhüllen und die grossen Gefässe und Bronchen begleiten, findet sich nur Spindelzellengewebe.

Demnach kann ich wohl mit voller Beruhigung die Ueberzeugung aussprechen, dass es sich in diesem Fall um eine echte syphilitische Affection handelt; wem die Lungenveränderungen bei Syphilis weniger geläufig sind, wie dies ja leider noch bei Vielen der Fall ist, den möchte ich auf die Nierenaffection verweisen, welche wenigstens den Vorzug hat, dass sie nach der negativen Seite völlig unantastbar ist. Was die Lungenaffection betrifft, so möchte ich aber aus eigener Erfahrung erwähnen, das absolut übereinstimmende Veränderungen gar nicht selten bei Syphilis der Menschen gefunden werden. Wenn es überhaupt eine sichere pathologisch-anatomische Diagnose gibt, so möchte ich sie für diesen Fall in Anspruch nehmen.

Ich habe nun noch der Resultate der mit dem Blut der Aeffin angestellten Culturversuche Erwähnung zu thun. Es bildeten sich auf der Hausenblasegallerte, welche diesmal in einem Erlenmeyer'schen Kölbchen, das mit Watte geschlossen war, vorbereitet wurde, sofort am 2. Tage nach der Implantation eines Blutstropfens bräunliche Massen, welche zuerst der Oberfläche gleichsam aufgelagert waren, dann in der Peripherie sich weiter verbreiteten; die älteren centralen Theile sanken nun etwas ein, während die peripheren wallartig erhaben vorrückten. Eine weitere Auflösung der Gallerte, wie sonst so häufig beobachtet wird während der Weiterentwicklung von Spaltpilzen, fand hier nicht statt. Am 5. Tage hatte die Masse etwa einen Durchmesser von 1,5 Ctm. erlangt, als die Untersuchung des

Resultates vorgenommen wurde, eingedenk der nur zu oft gemachten Erfahrung, dass bei längerem Zuwarten allerlei Verunreinigungen, welche bei dieser Methode nicht absolut zu vermeiden sind, die Oberhand gewinnen und die am Anfang reichlich entwickelten specifischen Formen verdrängen können.

An der Oberfläche bestand die bräunliche Masse aus dicht gedrängten Stäbchen, die völlig mit denjenigen übereinstimmten, welche ich aus den früheren Culturen beschrieben habe (Fig. 1, 3, 5. Taf. III u. IV). Sie lagen regelmässig parallel nebeneinander gelagert, nur wo sie in passender Flüssigkeit isolirt wurden, traten Bewegungen auf; Stäbchenballen, wie in einem der früheren Fälle, habe ich diesmal nicht beobachtet, jedoch einen, wie es scheint, analogen Fund gemacht. Ich fand nämlich an einigen Stückchen des Leims den ich mit den Pilzmassen aus dem Culturgefäss hervorhob, höchst eigenthümliche Gebilde, die ich früher niemals in meinen Culturen angetroffen. Es waren dieses eigenthümliche s c h l a u c h f ö r m i g e u n d s p i r a l i g g e d r e h t e B i l d u n g e n, die anscheinend unregelmässig zerstreut in den obersten Schichten der Gallerte sich vorfanden und zwar ausschliesslich unter der oberflächlichen Lage von Pilzmassen. Es waren meist Gruppen von mehreren dieser sonderbaren Bildungen, welche von verschiedener Grösse sich um einen Mittelpunkt radiär lagerten. Eine solche Gruppe ist bei schwächerer Vergrösserung (Hartnack Obj. 7, Oc. 2) in Fig. 7, Taf. III u. IV abgebildet. Man erkennt schon hier, dass die Windungen ebenso zahlreich bei den schmäleren, wie bei den breiteren Formen sind, dass aber bei den letzteren durch die zunehmende Dicke die Zwischenräume zwischen je zwei Windungen verkleinert werden. Sodann wolle man bemerken, dass alle diese Körper die stärkste Anschwellung in der Mitte der Spirale besitzen, während sie nach den Enden immer schmäler werden und zuletzt in ganz feine Fäden übergehen. Schon bei dieser Vergrösserung bemerkt man, dass die stärkeren Theile aus einer feinkörnigen Masse bestehen, welche von einer farblosen Gallerte zusammengehalten wird; an den Rändern der Spiralen tritt dieselbe namentlich deutlich hervor und bedingt den Anschein einer besonderen Hülle, für deren Annahme indessen bei dem völligen Mangel eines doppelten Conturs kein genügender Grund vorliegt. Die körnige Masse erscheint nur deshalb bei schwächerer Vergrösserung in den Randpartien weniger deutlich, weil sie eben hier in dünnerer Lage vorhanden ist. Stärkere Vergrösserungen bedingen daher auch eine mehr und mehr zunehmende Verschmälerung der hellen Randzone. — Sodann zeigen dieselben, dass die

feinen Fäden, in welche die spiralen Körper übergehen, sich aus aneinandergereihten Stäbchen zusammensetzen, wie dieses in Fig. 6 und 7. Taf. III u. IV deutlicher hervortritt, welche beide mit Syst. Seibert VIII. à immersion gezeichnet sind. Zugleich gewährt Fig. 7 Aufschluss über die Entwicklung der Stäbchenreihen zu den spiraligen Körnermassen. Man erkennt schon an manchen der einfachen Stäbchenreihen die beginnende Schlängelung, an einzelnen ist sie sogar sehr stark ausgeprägt, was wohl zum Theil von den Widerständen abhängen mag, welchen der wachsende Faden begegnet, theils auch von der Schnelligkeit des Wachsthums. Stärker gekrümmte Spiralen entstehen aber in der Regel erst, wenn statt einer einfachen Stäbchenreihe eine doppelte vorhanden ist, also wohl eine Theilung der ursprünglich einfachen Stäbchen stattgefunden hat. An Stellen stärkster Convexität liegen dann oft die beiden Stäbchen parallel neben einander, an dem Verbindungsstück je zweier Biegungen dagegen schräg hinter einander, als wären sie in dieser Richtung etwas gegeneinander verschoben. Wenn späterhin drei und mehr Reihen von Stäbchen neben einander liegen, sind solche Verschiedenheiten in der Lagerung der einzelnen nicht mehr wahrzunehmen oder besitzen keine solche Regelmässigkeit, so dass man eher geneigt ist, an zufällige Störungen zu denken.

Die Nebeneinanderlagerung der Stäbchen erinnert an eine Beobachtung, welche ich bei Gelegenheit der Glaskammercultur des Microsporon septicum gemacht habe und welche bisher von den Botanikern noch nicht gewürdigt ist, obwohl es sich um einen direct beobachteten Vorgang handelte, nämlich die Längstheilung von Stäbchen. Auch hier ist kaum etwas anderes zur Erklärung dieses Bildes anzunehmen und darf daher dieser Vorgang wohl als ein allgemeinerer angesprochen werden, der möglicher Weise charakteristisch ist für gewisse Formen von Spaltpilzen. Bei der grossen Aehnlichkeit, welche alle diese Formen besitzen, wird man ja natürlich darauf angewiesen sein, derartigen Differenzen in der Entwicklung ähnlicher Formen ein grosses Gewicht beizulegen. Schon jetzt muss man annehmen, dass dieser Vermehrungsmodus der Stäbchen z. B. nicht demjenigen entspricht, welcher den verschiedenen Arten des Bacillus zukommt. Diejenigen Formen des letzteren, welche ich unter Sporenbildung zu einer Vermehrung schreiten sah, theilten sich in der Querachse, so dass hintereinander gelegene Stücke entstehen, und stand dieser Vorgang entschieden mit der Bildung der Sporen im Zusammenhang. Es erfolgte die Theilung gewöhnlich zwischen zwei benachbarten Sporen, welche wahrscheinlich erst vor Kurzem durch

Theilung einer einzelnen Spore entstanden waren; demgemäss hatten auch die Theilstücke der Stäbchen die Sporen an den einander zugekehrten Enden. Uebrigens halte ich mit Koch auch für die vorliegenden Formen die Frage ihrer Verwandtschaft mit Bacillus noch nicht für abgeschlossen, indem ich für diese Gattung den Nachweis der Sporenbildung für nothwendig halte. Sicher liess sich hierüber an den vorliegenden Präparaten nicht entscheiden. Die grössten der Stäbchen zeigten allerdings bei Betrachtung mit dem vorzüglichen Oel-Immersionssystem $^1/_{12}$ von C. Zeiss leicht angeschwollene Enden von höherer Lichtbrechung und glänzenderem Aussehen, als der mittlere Theil, indess ist es mir noch nicht gelungen, eine scharfe Abgrenzung dieser beiden Abschnitte wahrzunehmen. Ich muss daher vorläufig annehmen, dass es sich hier nicht um in die Stäbchen eingelagerte Körper (Sporen) handelt, sondern um eine stärkere Convergenz der Lichtstrahlen, welche durch die Volumvergrösserung bedingt ist.

Wie entstehen nun diese spiraligen Körper? Da die grösseren dieser Bildungen, wie sie der vorhergehenden Beschreibung zu Grunde lagen, sich unter der Mitte des Pilzrasens befanden, konnte man erwarten, die jüngsten Formen in den peripherischen Theilen desselben anzutreffen und wurde diese Voraussetzung bei dem ersten Versuch bestätigt. Ein dünnes Stückchen der Gallertmasse, hier herausgehoben und auf dem Objectglase leicht erwärmt, um den Leim gleichmässig auszubreiten, zeigte an der unteren Fläche des Rasens eine grosse Menge kurzer, einfacher Stäbchenreihen, welche senkrecht in die Tiefe des Cultursubstrates eindrangen, aus 2 — 10 Elementen bestanden, dann aber sofort sich dichotomisch theilten. Was den letzteren Ausdruck betrifft, so wolle man denselben nicht so verstehen, dass es sich um Theilungen unvollständiger Art handelt, welcher ein und dasselbe Stäbchen unterliegt. Auch hier bleibt jedes Stäbchen einfach, aber die Anordnung der Stäbchenreihe ist eine dichotomische, indem auf ein einfaches Stäbchen zwei divergirende folgen.

Es bleibt nun noch die Frage übrig, zu entscheiden, in welcher Weise die Körner der dickeren Spiralen aus den Stäbchen der jüngeren Formen hervorgehen. Denn dass ein genetischer Zusammenhang zwischen beiden Formen besteht, kann wohl nach der einfachen Betrachtung der Sachlage nicht bezweifelt werden. Wir können, wenn wir eine der schmäleren Spiralen von ihrem Ende bis in die Mitte genau betrachten, uns ohne Schwierigkeit überzeugen, dass die einzelnen Elemente in derselben Richtung immer kürzer und

kürzer werden, dass also ein ganz allmählicher Uebergang von einer Form in die andere besteht. Bei sehr vortrefflichen Vergrösserungen von genügender Schärfe und Lichtstärke, namentlich mit Zeiss $^1/_{12}$ und der Abbé'schen Beleuchtung, kann man sich ausserdem überzeugen, dass viele der scheinbaren Körnchen nichts anderes sind, als kurze Stäbchen. Es reicht daher die Stäbchenform viel weiter, als man bei Anwendung schwacher oder unvollkommener Objective anzunehmen geneigt ist und es entsteht demnach hier die weitere Frage, ob nicht alle diese Dinge, Stäbchen und Körnchen, als identisch, d. h. die Stäbchen als verlängerte Körner oder die Körner als verkürzte Stäbchen zu betrachten seien. Meiner Auffassung nach könnte eine solche Auffassung, die, wie man sieht, mit derjenigen Ferdinand Cohn's im Wesentlichen übereinstimmte, sich schon vertheidigen lassen, nur hätte sie das missliche, dass vorderhand dann dasjenige, was wir als Mikrokokken bezeichnen, eigentlich zwei ganz verschiedenen Formenreihen angehören würde. Die Möglichkeit, dass dem so sei, lässt sich nicht ableugnen, doch wird es in diesem Falle nicht an der Auffindung weiterer Differenzen fehlen, welche uns gestatten werden, ein kürzestes Stäbchen, ein Brachybactron etwa, von einem Coccus zu unterscheiden.

Dass gerade für die vorliegende Form dieser Zusammenhang eine gewisse Wahrscheinlichkeit besitzt, möchte ich wohl annehmen, namentlich wenn ich das gelegentliche Vorkommen von Bakterienballen berücksichtige, wie sie in dem ersten Culturversuch beobachtet wurden. Eine gewisse Verwandtschaft beider Formen der spiraligen Körper und jener Bakterienballen, lässt sich wohl annehmen; vielleicht handelt es sich hier nur um Uebergangsformen, deren Besonderheit durch die in beiden Fällen verschiedene Temperatur bedingt war; es würde dann das schnellere und einseitige Auswachsen im zweiten Fall durch die höhere Temperatur bedingt sein. Mag dem nun sein, wie ihm wolle, was sich ja erst durch weitere Culturversuche wird entscheiden lassen, so ergibt sich doch die Nothwendigkeit, die beobachteten, verwandten Formen mit einem Namen zu bezeichnen. Für einen solchen können zweierlei Gesichtspunkte maassgebend sein: die hervorstechendste Form einer Entwicklungsreihe und die Beziehung zu anderen, bekannten Formen. Beide Gesichtspunkte lassen sich vereinigen, ohne dass damit gerade der rationellste Namen gefunden wäre. Dieser würde erst dann festzustellen sein, wenn überhaupt eine sichere Systematik der Spaltpilze gewonnen ist. Die Standpunkte der einzelnen Forscher müssen natürlich, bis dieses Ziel erreicht ist, maassgebend sein; ich für meine Person

habe noch nicht die Ueberzeugung gewonnen, dass alle Bakterien dem Genus Bacillus zuzurechnen seien, wie dieses Koch (nach mündlicher Mittheilung) annimmt, da noch nicht bei allen die Sporenbildung nachgewiesen ist. Für unsere Form ist die Sporenbildung nicht sicher festzustellen. Ich möchte daher diese Eigenschaft vorläufig nicht für die Namengebung verwerthen. Sonst steht die Form denjenigen am nächsten, welche ich als Monaden bezeichnet habe, es sind bewegliche Körperchen, welche bald Stäbchen-, bald Körnerform annehmen; ihnen gehört ohne Zweifel eine wichtige Gruppe pathologischer Processe an, wie die rheumatischen und ein grosser Theil der diesen nahe stehenden Entzündungsformen. Was diese Krankheitsformen betrifft, so haben sie allerdings mit der vorliegenden, der Syphilis, durchaus keine Aehnlichkeit. Ich würde deshalb auch mit der Uebertragung desselben Namens zögern, wenn ich einen besseren wüsste. Vielleicht gehören die hier beschriebenen Formen in eine besondere Klasse mit denjenigen, welche ich bei Lepra beobachtet habe. Beide Krankheiten bieten manche typische Aehnlichkeit dar; fast möchte man sagen, dass die eine die andere verdrängt hat, wie dies mehrfach durch verwandte Thier- und Pflanzenarten beobachtet ist; ich erinnere an die Verdrängung von Mus decumanus durch Mus rattus; auch die Botanik bietet ähnliche Beispiele dar. Liesse sich diese Verwandtschaft weiter erweisen, so wäre man freilich berechtigt und genöthigt eine besondere Art pathogener Organismen anzunehmen, welche sich in zwei Unterarten gliedern würde. — Andere, mehr botanische Gesichtspunkte werden gleichfalls ins Gewicht fallen; ich bescheide mich in dieser Beziehung gern und werde jeden, auf solcher Basis begründeten Namen bereitwilligst annehmen. Vor der Hand aber gestatte man mir das Vorrecht des ersten Entdeckens einer neuen Species in Anwendung zu bringen und die Form mit dem Namen der Helicomonaden zu bezeichnen, indem ich dabei an die beweglichen Stäbchen und Körnchen einerseits denke, welche die Untersuchung der frischen Objecte uns darbot, andererseits die seltsame Form der spiraligen Massen benütze.

Zum Schluss will ich kurz die Resultate der vorstehend geschilderten Versuche zusammenfassen und dabei das Gewicht erwägen, das meiner Ueberzeugung nach denselben beigelegt werden kann. Zunächst glaube ich folgende drei Sätze als ziemlich gesichert betrachten zu dürfen:

1. Die menschliche Syphilis lässt sich durch Einimpfung von Stücken syphilitischer Neubildung auf Thiere übertragen. Der Verlauf bei Thieren ist aber nach ihrer Art ein verschiedener. Während bei Affen den bei Menschen bekannten ganz ähnliche Vorgänge auftreten, haben nur die Versuche an Kaninchen Resultate ergeben, welche, wenn auch viel unscheinbarer, doch eine Uebereinstimmung mit jenen nicht verkennen lassen.

2. In den syphilitischen Neubildungen des Menschen finden sich gewisse niedere pflanzliche Organismen, welche ausserhalb des Körpers gezüchtet zu wohl charakterisirten, eigenthümlichen Formen heranwachsen, Helicomonaden.

3. Durch die Uebertragung dieser letzteren auf geeignete Thiere können Veränderungen hervorgerufen werden, welche sowohl mit denen bei genuiner Syphilis des Menschen, wie denjenigen bei Impfsyphilis der Thiere übereinstimmen.

Die ersten beiden dieser Sätze halte ich für absolut gesichert. Dafür spricht vor Allem der zuletzt angeführte Versuch bei der Aeffin, sowie andererseits die übereinstimmenden Resultate der Untersuchung frischer syphilitischer Knoten, wie die Culturversuche mit demselben Material. Für etwas weniger sicher möchte ich den dritten Satz erachten. Obwohl die ausführlich wiedergegebene histologische Untersuchung der mit Pilzmassen angestellten Impfversuche wohl berechtigt, auch dieser These eine ziemlich hohe Wahrscheinlichkeit einzuräumen, so wünschte ich doch selbst, auch auf diesem Wege ebenso klare und einer andersartigen Deutung absolut nicht zugängliche Resultate zu erlangen, wie mir dieses in der letzten Reihe geglückt ist. Ich werde selbstverständlich diese Versuche fortsetzen, aber ich hielt es für meine Pflicht, schon die bis jetzt gewonnenen Resultate mitzutheilen, da es doch ungewiss ist, wann bessere Resultate mit der Impfung der Helicomonaden erreicht werden können. Wer aufmerksam diesen Bericht gelesen hat, wird mir wohl Recht geben, dass die Ausführung dieser Versuche einen nicht geringen Grad von Geduld erfordert, indem die Einwirkung und ihre Erfolge weiter auseinander liegen, als dies gewöhnlich bei Infectionsversuchen der Fall ist. Andererseits kann ich mich aber auch mit dem Resultat begnügen, welches in den zwei ersten Sätzen ausgedrückt ist. Ist, wie ich sicher glaube annehmen zu dürfen, die mycotische Natur der Syphilis nachgewiesen und ihre directe Uebertragbarkeit auf gewisse Thierarten, so kann kaum ein Zweifel darüber bestehen, dass die Uebertragung durch jene Pilze vermittelt wird. Es wird dann nur eine Frage der Zeit und des Glückes sein, auch diesen

Nachweis in immer besserer, unbestreitbarer Weise zu erbringen. Uebrigens will ich damit keineswegs gesagt haben, dass ich die Resultate der ersten Versuchsreihe für unbeweisend halte; sie sind eben nur nicht in demselben Maasse schlagend, wie diejenigen der letzten Reihe.[1])

Ausserdem möchte ich noch darauf aufmerksam machen, dass es auch bei der Impfung der Syphilis in sonst empfänglichen Thieren an Misserfolgen nicht fehlt, welche die ganze Untersuchung natürlich erheblich erschweren. Die Ursache davon kann entweder in dem Impfthier gesucht werden oder in der Qualität der übertragenen Substanz liegen. Was das erstere betrifft, so ist gegenüber pflanzlichen Infectionsstoffen eine differente Empfänglichkeit der Thiere nicht zu leugnen; aber dieselbe wird von um so geringerem Einflusse sein, je intensiver die Impfung vollführt werden kann. Es lässt sich wohl denken, dass auf dem gewöhnlichen Wege der Ansteckung Eigenthümlichkeiten der Hautdecken begünstigend oder hindernd einwirken können. Wo aber die Uebertragung, wie bei unseren Impfversuchen durch Implantation der inficirenden Substanz unter die Haut stattfindet, da kann von einem derartigen Schutz durch locale Einrichtungen nicht mehr die Rede sein und ob absolute Immunität des Gesammtorganismus besteht, ist wohl zweifelhaft bei einer Affection, bei der auch wiederholte Erkrankung nicht die Möglichkeit abermaliger Infection aufhebt.

Wir müssen demnach vornehmlich für jene Differenzen auf einen verschiedenen Gehalt der Localaffectionen an inficirenden Substanzen recurriren. Hierfür möchte auch die angeführte Beobachtung sprechen, dass die intensivste Infection durch Knoten erzeugt wurde, welche einige Tage nach der Exstirpation zur Verwendung kamen. Ich möchte dieses hier besonders betonen, damit Forscher, welche diese Versuche wiederholen und Syphilidologen, welche Gelegenheit haben, die Frage der Infectionsfähigkeit bei Menschen zu untersuchen, hierauf Rücksicht nehmen. Gewiss ist ja die Ungleichmässigkeit der Infection von derselben Primäraffection eine der sonderbarsten klinischen Thatsachen, von der erst festzustellen wäre, ob sie von der Disposition des inficirten und nicht auch oder vornehmlich von dem Entwicklungsstadium der Krankheit des inficirenden Individuums abhängt. Dass endlich die späten Recrudescenzen

1) Auch hier möchte ich in Folge der nachträglich beobachteten Veränderungen am Schädel des ersten, mit den Pilzen geimpften Affen (s. S. 187. Späterer Zusatz) mich gegenwärtig sicherer aussprechen und auch diese dritte These für erwiesen halten. Wiederholungen werden immer hin wünschenswerth sein. Kl.

des syphilitischen Processes durch die geschilderten Verhältnisse des syphilitischen Virus erst begreiflich werden, ist selbstverständlich; aber durch diese Erfahrungen werden auch neue Aufgaben gestellt, welche nicht mehr von dem experimentirenden Pathologen, sondern nur von dem Kliniker gelöst werden können, ich nenne namentlich die Beschaffenheit des Blutes bei dem syphilitischen Invasionsfieber und diejenige des Sperma bei der Uebertragung der Syphilis von Seiten inficirter Väter auf das Kind. Da wir an dem Blut der inficirten Aeffin die Erfahrung gemacht haben, dass die Entwicklung dieser Organismen schon in engen Glasröhren, wenigstens bis zu einem gewissen Grade im Verlaufe weniger Tage vorwärts schreitet, so kann die weitere Verfolgung dieser Fragen, welche früher gar keine Aussichten zu ihrer Lösung darboten, als wesentlich erleichtert betrachtet werden. Freilich soll man sich in allen diesen so schwierigen und complicirten Fragen nicht voreilig Hoffnungen hingeben; man muss aber alle Anhaltspunkte benutzen, um endlich einmal diese Schwierigkeiten zu überwinden. Mögen meine Nachfolger viel rascher zum Ziele gelangen, als dieses bei mir der Fall gewesen. —

NACHTRAG.

Mittheilung über die zur Impfung verwendeten Fälle von Syphilis.

Von

Professor F. J. Pick.

Auf Wunsch meines geehrten Collegen Herrn Professor Klebs gebe ich im Nachfolgenden Aufschluss über die Provenienz des Materials, welches ich demselben zum Zwecke seiner Versuche zur Verfügung gestellt habe.

In allen Fällen handelte es sich um initiale Sklerosen oder Hunter'sche Knoten, welche so gelagert waren, dass ihre totale Excision mit der Scheere oder mit dem Messer vorgenommen werden konnte und der Schnitt innerhalb des gesunden Gewebes geführt wurde.

Derartige Exstirpationen der syphilitischen Initialsklerose wurden an meiner Klinik seit dem Jahre 1874 in einer grösseren Zahl von Fällen ausgeführt. Da hier jedoch nicht der Ort ist auf die mit der Exstirpation erzielten Resultate einzugehen, will ich nur jene Momente hervorheben, welche für die richtige Auffassung der Krank-

heitsfälle und des ihnen entnommenen Züchtungs- und Impfmaterials von Wichtigkeit sein dürften.

Die Exstirpation der Initialsklerose wurde vorgenommen:

A. Zu einer Zeit, in der die Sklerose als einziges Zeichen der syphilitischen Infection vorhanden war.

B. In Fällen, wo auch der benachbarte Lymphapparat betheiligt war, jedoch vor Ausbruch der Allgemeinerscheinungen.

C. In Fällen, wo schon manifeste Erscheinungen der Allgemeinerkrankung eingetreten waren.

In der ersten Serie kam es in einzelnen Fällen selbst nach 1½-jähriger Beobachtungsdauer zu keinen allgemeinen Erscheinungen der Lues. Traten allgemeine Erscheinungen auf, so geschah dies zuweilen nach einer merklich verlängerten Incubationsdauer.

In Fällen der zweiten Serie erfolgte jedesmal ein Ausbruch allgemeiner Erscheinungen.

In Fällen der dritten Serie zeigt der Krankheitsverlauf nach vorgenommener Exstirpation keine Abweichung von der Norm.

An der Exstirpationsstelle erfolgt in den Fällen der zweiten und dritten Serie häufig, aber nicht jedesmal, neuerliche Gewebssklerose, sie erfolgt selten in Fällen der ersten Serie und blieb immer aus, wenn keine allgemeinen Erscheinungen auftraten.

Das Ausbleiben der Gewebssklerose an der Schnittstelle schliesst in keinem Falle das Auftreten der Allgemeinerkrankung aus.

Ich lasse nun einen Auszug aus den Aufzeichnungen über die vier Kranken folgen, denen das Material für Hrn. Professor Klebs entnommen wurde.

I. Die Exstirpation vom 15. April 1875.

W. Joh., 24 J., Kellner, wurde am 11. April 1875 (s. Pt.-No. 2597) mit Ulcus specificum induratum aufgenommen. Man fand an der Innenseite des Praeputiums, nahe am Sulcus glandis, der dorsalen Medianlinie entsprechend, einen isolirten, in der Mitte etwas exulcerirten, knorpelharten Knoten von 1 Ctm. Durchmesser. Leistendrüsen nicht geschwellt. Angebliche Dauer des Leidens 3 Wochen. Am 14/4. wurde der Knoten total ausgeschnitten. Am 23/4. war die Wunde geheilt.

Patient, der noch 4 Monate lang in Observation blieb, hat während dieser Zeit weder an der Schnittstelle eine Induration, noch überhaupt Zeichen der Lues dargeboten.

Der Kranke gehörte demnach in die erste der oben angeführten Serien.

Es ist also in diesem Falle wahrscheinlich, dass keine weiteren Erscheinungen von Syphilis folgten, um so wahrscheinlicher, als der

Kranke, der in Prag bedienstet war, sich anderen Falls im klinischen Ambulatorium eingefunden hätte. Sicher ist es jedoch nicht, weil aus dem oben angeführten Grunde der erste Ausbruch der Allgemeinerscheinungen eine Verzögerung erfahren haben konnte und für diesen Fall die Beobachtungsdauer zu kurz war.

II. Exstirpation vom 27. Juli 1877.

T. Anna, 18 J., Magd, wurde am 12/7. 77. (s. Pt.-No. 6715) aufgenommen. Der Status bei der Aufnahme ergab: Am Rande der linken Nymphe, die Substanz derselben durchsetzend, einen 1,5 Ctm. grossen exulcerirten Knoten mit bedeutender Härte der Basis und der Ränder. Adenitis inguinalis praecipue dextra. Syphilis cutanea maculosa, Röthung der Arcaden. Nachdem bis zum 27/7. das Geschwür über dem Knoten geheilt war, die Sklerosirung desselben aber zugenommen hatte, wurde an diesem Tage der Knoten total ausgeschnitten.

Die Schnittwunde war bis zum 9. August geheilt, an der Schnittstelle entwickelte sich neuerdings Gewebssklerose.

Der weitere Verlauf der constitutionellen Erkrankung bot nichts Bemerkenswerthes dar.

III. Exstirpation vom 5. October 1877.

T. Franz, 20 J., Müllergeselle aus Schwarzkosteletz, wurde am 5. October sub Pt.-No. 8902 aufgenommen. Man findet das Praeputium ödematös, phimotisch, an der Uebergangsstelle des äusseren Blattes in das innere Blatt von drei bohnengrossen, harten, an ihrer Oberfläche exulcerirten Knoten durchsetzt. Das dorsale Lymphgefäss fingerdick geschwellt, bis an die Wurzel des Gliedes tastbar; Drüsen in inguine multipel geschwellt, indurirt.

Dauer des Leidens angeblich 4 Wochen.

Noch am Tage (5/10.) des Eintritts wurde die Phimosenoperation gemacht und damit die Sklerose entfernt.

Am 18/10. Heilung der Wunde vollständig.

Am 3/11. Unter leichten Fiebererscheinungen, T. 38,2, Auftreten eines maculösen Syphilids.

Am 9/11. wurde neuerliche Sklerosirung der Schnittstelle am Praeputium notirt.

Der weitere Verlauf der Lues war leicht.

IV. Exstirpation vom 29. December 1877.

Sch. A., 25 J., Goldarbeiter. Patient wurde am 28/12. 1877 sub Pt.-No. 11348 mit Sclerosis initialis in margine praeputii und Adenitis inguinalis utriusque multiplex indurata auf die Klinik aufgenommen.

Am 29/12. wurde der Knoten ausgeschnitten.

Am 7/1. 1878 wurde Patient, nachdem vollkommene Heilung der Wunde ohne Spur von Sklerosirung erzielt war, entlassen und dem klinischen Ambulatorium zugewiesen.

Am 21. Januar traten die ersten allgemeinen Erscheinungen in Form einer Roseola auf.

Später traten Condylomata lata und Iritis auf, weshalb Patient wieder in die Klinik aufgenommen wurde. Erst im Juli 1878 waren alle Erscheinungen geschwunden.

An der initialen Infectionsstelle ist während des ganzen weiteren Verlaufes keine Verhärtung erfolgt.[1])

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I und II.

Fig. 1. Papulöse Eruption im Gesicht einer Aeffin (Cebus), mit Syphilis geimpft am 29. Decbr. 1877, gez. 8. Febr. 1878.
Fig. 2. Lunge derselben Aeffin, gez. 17. Mai 1878.
Fig. 3. Lunge des mit Syphiliscultur geimpften Affen. 1875.
Fig. 4. Spaltpilze aus einer Blutprobe der Aeffin.

Tafel III und IV.[2])

Fig. 1. Culturapparat 20, mit einem Stück einer syphilitischen Induration beschickt am 18. April 1875, gez. am 4. Mai 1875. Man sieht auf die Oberfläche der in einer dickwandigen Glasschaale befindlichen Leimgallerte. Das eckige Stück der Induration ist in der Mitte der concentrisch angeordneten Pilzvegetation zu erkennen.
Fig. 2. Bakterienballen aus diesem Culturapparat.
Fig. 3. Vereinzelte bewegliche Bakterien aus demselben. Seib. Imm. VIII. Oc. 0. (Der Zeichner dieser drei Abbildungen hatte die Eigenthümlichkeit, Alles zu gross zu zeichnen.)
Fig. 4. Schädel der am 29. Decbr. 1877 geimpften Aeffin (s. Taf. I u. II. Fig. 1). Hyperostosen und narbenartige Vertiefungen in der Oberfläche des Stirnbeins.
Fig. 5. Aus dem Blut der Aeffin gezüchtete Helicomonaden. Hartnack Obj. 7. Oc. 3.
Fig. 6. Eine schlauchförmige Masse derselben, stärker vergrössert. Seibert Obj. à imm. VII. Oc. 3.
Fig. 7. Stäbchenreihen, zum Theil schon spiralig gewunden, von den Enden schlauchförmiger Bildungen. Seib. Obj. VIII. Oc. 0.

1) Ich setze zur Vergleichung des Verlaufs der Syphilis dieses Individuums mit demjenigen der von demselben geimpften Aeffin hier nochmals die Daten des Krankheitsprocesses der letzteren her: Impfung 29. December 1877. Fieber und papulöse Eruption Anfang Februar. Tod 17. Mai 1878. Kl.

2) Figuren 2 und 4 sind auf der Tafel irrthümlich gemeinsam mit Fig. 2 bezeichnet.

XII.

Der Micrococcus der Variola und Vaccine.

Von

E. Klebs.

(Hierzu Tafel III u. IVB. Fig. 1 u. 2.)

Die kurze Mittheilung, welche ich hiermit über die morphologischen Verhältnisse der bei den oben genannten Krankheiten vorkommenden Organismen machen will, möge als ein erster Beitrag zu der Naturgeschichte dieser scheinbar so einförmigen Gruppe von Spaltpilzen betrachtet werden, welchem, wenn es das Schicksal erlaubt, später weitere Studien über die biologischen Eigenschaften derselben folgen sollen. Letztere werden freilich nur dann in vollem erwünschtem Umfange zu gewinnen sein, wenn es dem Autor gelingen sollte, die Bedingungen festzustellen, unter denen auch ausserhalb des Thierleibes wirksame pathogene Organismen gezüchtet werden können. — Oder sollen wir diese Hoffnung aufgeben müssen? Sollte wirklich nur im lebenden Organismus, wie dieses Ziegler glaubt annehmen zu dürfen, sich jene Summe von Bedingungen vorfinden, welche die specifische Wirksamkeit dieser Organismen entstehen lässt? Dass dem so sein könne, ist nicht abzuleugnen und angesichts so mancher Misserfolge nicht unwahrscheinlich; haben wir aber andererseits alle Bedingungen der Entwicklung schon so weit in der Gewalt, dass ein solches negatives Resultat als ein bindendes Gesetz zu betrachten ist? Da es feststeht, dass andere Organismen von pathogenetischer Bedeutung auch ausserhalb des Körpers gezüchtet werden können, ohne an ihrer Wirksamkeit zu verlieren, dürfte auch für diese einfacheren dieselbe Möglichkeit noch nicht aufgegeben werden. Um so mehr muss an dieser Erwartung festgehalten werden, als der grosse Vortheil, welcher aus einem solchen Gelingen hervorgehen würde, die absolute Sicherheit gegen die zufällige Uebertragung anderer Krankheitskeime durch die Kuh-

pockenimpfung, auch mancher Geduldsprobe werth ist. Einerseits ist es nur zu wahrscheinlich, dass Scrophulose und Tuberculose sowohl durch Impfung von menschlicher, wie Kuhlymphe übertragen werden kann, andererseits dürfen wir aber auch nicht dem irrationellen Gebahren der sog. Impfgegner uns anschliessen, welche aus jenem Grunde und an der Hand willkürlicher statistischer Rechnungen das grosse Verdienst Jenner's um das Wohl der Menschheit zu schmälern trachten.

Es müssen daher die Versuche fortgesetzt werden, um ausserhalb des Thierkörpers reine Vaccine-Lymphe zu erzielen; wenn sich dies in der That als unmöglich erweisen sollte, so hat der Staat die ernsteste Verpflichtung, in eigenen Anstalten, welche die Untersuchung der benutzten Impfthiere gestatten, dafür zu sorgen, dass seine Bürger, welche zwangsweise der Schutzimpfung unterworfen werden, nicht das Opfer anderer, ihnen auf diesem Wege zugeführter Krankheiten werden. Aber was vermag der Einzelne anders, als zu mahnen? Werden diese Worte, wie so viele ungehört verhallen?

Was der Einzelne, welcher ohne weitere Hülfsmittel, als diejenigen seines Laboratoriums dasteht, und welcher sich nicht irgend eines Einflusses auf das öffentliche Gesundheitswesen rühmen kann, in dieser Angelegenheit zu leisten vermag, dieses zu versuchen, ist unter allen Umständen Pflicht. Zunächst ist es möglich, sich eine genauere Kenntniss von den Organismen zu verschaffen, welche bei Pocken und Kuhpocken gefunden werden; dass dieselben constant in der Lymphe vorkommen, wird Niemand leugnen dürfen, der mit den nöthigen technischen Mitteln und Fähigkeiten ausgerüstet, an die Untersuchung dieser Frage herantritt. Eine andere, aber nicht minder wichtige Frage ist die nach der besonderen morphologischen Natur dieser Bildungen; wenn wir dieselben regelmässig im Zusammenhang mit so äusserst charakteristischen Erkrankungen, wie die Variola und Vaccine auftreten sehen, so werden wir auch die Vermuthung nicht von der Hand weisen können, dass die Besonderheit der Wirkung mit Besonderheiten der Form und Entwicklung zusammenhängen, in den letzteren gleichsam ihren Ausdruck finden wird. Freilich können wir, bei ungenügendem Nachweis derartiger Verschiedenheiten uns mit der Unvollkommenheit unserer Untersuchungsmethoden trösten; bevor wir aber diesen immerhin unbefriedigenden Grund des bisherigen Misserfolgs acceptiren, müssen wir immer wieder zusehen, ob nicht denn doch die immer erneuerte Untersuchung und die Verbesserung der Methoden schliesslich zur Auffindung solcher Differenzen führt. Mögen wir auch noch nicht in der Lage

sein, hierbei in jedem Falle das Wesentliche von dem Unwesentlichen zu scheiden, doch werden sich eher die Anschauungen klären, wenn man nicht nachlässt in dem Nachsuchen nach solchen Differenzen, als wenn man sie mit erheucheltem Vornehmthun ignorirt. Wir wollen zu dieser Frage einige Beiträge liefern und glauben durch eine ausserordentlich zahlreiche, Jahre lang fortgesetzte, Untersuchung von Vaccine- und Variola-Lymphen einiges Vertrauen für unsere Mittheilungen beanspruchen zu dürfen. Das wesentlichste Resultat dieser Untersuchungen glaube ich in dem Satz zusammenfassen zu dürfen, dass die Organismen der Vaccine und Variola ausschliesslich in der Gestalt der Mikrokokken auftreten, dass sie in keiner ihrer Entwicklungsphasen andere Formen annehmen, als diejenigen kleiner Kügelchen. Ich stimme also insofern Ferd. Cohn bei, als ich ebenfalls eine Gruppe solcher Spaltpilze zulasse, welche nur in der Micrococcusform auftreten. Ob andere Formen existiren, welche theils Kugel-, theils Stäbchenform annehmen, dieses will ich dahingestellt sein lassen, doch scheinen mir die von mir als Mikrosporen und Monadinen bezeichneten Formen in diese letztere Gruppe zu gehören, eine Frage, auf die ich hier nicht weiter eingehen kann, da ich dieselbe in der Arbeit über den Syphilispilz, die Helicomonaden, schon berührt habe. Es stützt sich jener, die Pockenorganismen betreffende Satz auf den in dieser Beziehung positiven Erfolg sowohl der Untersuchung zahlreicher anatomischer Objecte, wie zahlreicher und mannigfaltiger Culturversuche: Weder in der Variolapustel, noch in der Kuhlymphe, noch in den Organen an Variola Verstorbener habe ich jemals fadenartige Bildungen gefunden. — Wir haben es demnach hier mit reinen Mikrokokken zu thun, welche keine andere Entwicklungen durchmachen und für solche möchte ich diesen Namen ausschliesslich reserviren, denjenigen der Mikrosporen aber für diejenigen Formen festhalten, in denen aus der Theilung von Stäbchen und Fäden kleine Körperchen hervorgehen; den Namen der Bacillen endlich möchte ich nur solchen Formen zugetheilt wissen, welchen die von F. Cohn und Koch gezeigte Entwicklung von länglichovalen Dauersporen im Inneren von Fäden zukommt.

Bei den so einfachen Formverhältnissen der Mikrokokken wird sich die Untersuchung, welche bemüht ist, die morphologischen Differenzen verschiedener Arten aufzufinden, vorzugsweise auf zwei Punkte zu richten haben: Lassen sich Grössenverschiedenheiten oder Differenzen in der Lagerung und Zusammenordnung dieser kleinen Organismen nachweisen? Während ich die erste Frage verneinen

muss, glaube ich die zweite entschieden bejahen zu dürfen. Zwar vermag ich zur Erhärtung meiner Meinungen nicht Photographien vorzulegen, indess glaube ich auch für die Zeichnungen, welche ich beifolgen lasse, volles Vertrauen beanspruchen zu dürfen, da dieselben ohne jede Beeinflussung meinerseits von dem Zeichner, einem jungen Mediciner, entworfen sind. In Figur 1 stellen die Gruppen von Micrococcusballen rechts und links von der Bezeichnung zusammengehörige, demselben Präparat entnommene Objecte dar. An Stelle der üblichen Angabe von Zehntel- und Hundertel-Mikren habe ich es vorgezogen, die Oculartheilung in der Zeichnung wiederzugeben. Für die Berechnung ist es nur nothwendig zu wissen, dass die Abstände zweier Theilstriche in diesem Falle, bei Anwendung von Seibert's System 7, gemessen an einem guten Objectivmikrometer, genau 1,23 Mikren entsprechen.

Die beiden Gruppen rechts stellen Mikrokokkenballen dar, welche einem von Herrn Hay in Wien geimpften Kalbe entnommen waren. Es treten an demselben, wie man sieht, keine besonderen Differenzen in der Grösse der einzelnen Körner hervor; dagegen nimmt man in der unteren Gruppe eine dunklere Färbung wahr, welche wahrscheinlich von einer etwas dichteren Lagerung der einzelnen Körner abhängt.

Der Durchmesser der Mikrokokken in diesem Falle entspricht ziemlich genau der Hälfte des Zwischenraumes zwischen zwei Theilstrichen, also 0,615 Mikren, wenn man die direct nicht messbaren Hunderter noch will gelten lassen.

Die drei Gruppen auf der linken Seite zeichnen sich dagegen schon bei oberflächlicher Betrachtung durch ihre verschiedene Grösse aus und zwar so, dass die Körnchen jedes Ballen die gleiche Grösse untereinander besitzen, die der verschiedenen Ballen dagegen auffallende Differenzen darbieten, die sich unschwer durch die Messung feststellen lassen. Diejenigen der untersten Gruppe sind die grössten, sie erreichen fast die Breite eines ganzen Abschnittes der Theilung, werden also beinahe einen Durchmesser von 1,23 haben. Die mittlere Gruppe hat ungefähr die Grössenverhältnisse der beiden auf der rechten Seite abgebildeten, 0,615; die oberste Gruppe scheint die kleinsten Formen zu besitzen, auch liegen hier die Körnchen in etwas weiteren Abständen von einander. Einzelne Körner aus dem Rande dieser Gruppen sind direct auf die Theilung gezeichnet worden neben dem Kreuzchen. Danach gehen drei Körnchen der obersten Gruppe mit zwei Zwischenräumen auf zwei Theilstriche; nehmen wir die Zwischenräume gleich einem halben Durchmesser, so erhalten

wir für jedes Korn einen Durchmesser von 0,615, also genau gleich demjenigen der rechtsseitigen Gruppen; doch dürften die Durchmesser dieser Gruppe kleiner, die der mittleren dagegen grösser sein, als diejenigen der rechten Seite. Jedenfalls geht hieraus die Realität der Grössendifferenzen hervor, wenn auch die Genauigkeit der Messungsmethode manches zu wünschen übrig lässt.

Es ist nun sehr bemerkenswerth, dass in diesem Falle in der That eine doppelte Impfung stattgefunden. Herr Hay, dem ich auch dieses Object verdanke, wollte auf meine Veranlassung sehen, wie sich die Impfung eines Kalbes verhielte bei Anwendung von Variolalymphe; die Pusteln entwickelten sich indess mangelhaft und wurde nach Abnahme weniger Tropfen noch einmal mit Vaccine geimpft, welche auch gut haftete und schöne Pusteln ergab. Aber die Lymphe derselben ergab die mitgetheilten Differenzen in der Grösse der Mikrokokken.

Bei Beurtheilung dieses Falles könnte zwar eine zufällige Verunreinigung in Frage kommen, indessen muss ich dagegen bemerken, dass diese Lymphe bei Culturen auf dem Objectträger keine weiteren Entwicklungen zeigte. Zur weiteren Impfung wurde sie aus naheliegenden Gründen nicht verwendet, was freilich zu bedauern, aber nicht wohl von einem Privatinstitut zu verlangen ist, welches auf die Production möglichst reiner Lymphe angewiesen. Anders wäre es in einer staatlichen Anstalt, welche auch die Aufgabe hätte, die wirksamste Art der Lymphregeneration festzustellen. Hier könnte die Frage nach der grösseren Wirksamkeit von durch Variola regenerirter Kuhlymphe an der Hand von Versuchen erörtert werden. Ich vermuthe wenigstens, dass dies der Fall ist und dass eine kräftigere und wirksamere Lymphe auf diesem Wege erzeugt und damit manchen Schwierigkeiten der Kuhpockenlymphe abgeholfen werden könnte.

Als Figur 2 habe ich eine Gruppe von Variola-Mikrokokken abbilden lassen, welche ich in einem Falle von schnell zum Tode führender Variola im Trachealschleim auf den Plattenepithelien der Stimmbänder gefunden habe. Wie in den vorigen Fällen war auch dieses Präparat mit Bismarckbraun nach der Methode von Koch behandelt worden.

Die sehr kleinen, kaum 0,5 erreichenden Mc. waren in diesem Falle in sehr auffälliger Weise immer zu vieren gelagert, mit breiten Zwischenräumen; an anderen Stellen, wo sie dichter lagen, war freilich von dieser Anordnung nichts mehr zu sehen. Wendet man nun seinen Blick wieder den Zeichnungen der Fig. 1 zu, so wird

man aber auch hier noch stellenweise eine ähnliche Anordnung bemerken; ich mache auf die kleinen Nebengruppen aufmerksam, welche sich sowohl rechts, wie links vorfinden. Aehnliche Verhältnisse findet man auch an grösseren Gruppen im Präparat, wenn man sie unter sorgfältiger Einstellung des Mikroskoptubus durchmustert.

Ein weiteres Interesse erhält dieser Befund, wenn ich mittheile, dass ich auch schon in Würzburg in einer vom Menschen stammenden Lymphe dieselben Formen beobachtet habe. Demnach können wir wohl nicht zweifeln, dass wir es hier mit einer charakteristischen Eigenschaft der Mikrokokken der Variola und Vaccine zu thun haben. Vielleicht könnte man wegen derselben diesen Micrococcus als quadrigeminus bezeichnen. Ob dieselbe Form der Theilung auch anderen, als den variolösen Formen zukommt, vermag ich nicht zu sagen, doch habe ich sie bei keinem anderen beobachtet.

Ich gebe diese Beobachtung, wie sie sich mir dargeboten hat und erlaube mir nur den Schluss daraus zu ziehen, dass bei den einfachen Formen des Micrococcus wahrscheinlich eher Differenzen in der gegenseitigen Lagerung als Anhaltspunkte für Artverschiedenheiten sich herausstellen werden, als Grössendifferenzen, welche durch Differenzen der Wachsthumsintensität bedingt sein können. Jene, die Lagerungsverschiedenheiten, dagegen dürften als das Resultat typischer Organisation betrachtet werden. Dass diese besondere Form auch diagnostische Bedeutung beanspruchen darf, steht zu erwarten, doch sind hierüber weitere Beobachtungen abzuwarten. Uns selbst fehlt augenblicklich hierzu das Material; auch möchte der Kliniker eher in der Lage sein, sich das nothwendige Material zu beschaffen, zu dessen Gewinnung und Untersuchung Koch so vorzügliche Anweisung gegeben hat.

Beiläufig will ich nur noch bemerken, dass wahrscheinlich auch die übrigen exanthematischen Krankheiten, wie Scharlach und Morbilli reine Micrococcusaffectionen sind; näheres hierüber mitzutheilen, behalte ich einer späteren Publication vor. —

Erklärung der Abbildungen.

Tafel III u. IV B.

Gruppe a links von der Bezeichnung: Fig. 1. Micrococcus Vaccinae
Gruppe b Micrococcus Variolae-Vaccinae.

Fig. 2. Micrococcus quadrigeminus, aus dem Schleimbelag des Kehlkopfes eines Variolösen. Sect. 166 (2. Febr. 1878).

XIII.

Mittheilungen aus dem Institute für allgemeine Pathologie und Pharmakologie an der Universität zu Klausenburg.

Anmerkungen über die physiologische Wirkung des Jodoform und über seine Umwandlung im Organismus.

Von

Prof. Andreas Högyes.

Die in letzterer Zeit erschienenen interessanten Mittheilungen von Binz [1]) und Moleschott [2]) brachten die bisher mangelhaft untersuchte Frage der physiologischen Wirkung des Jodoform wieder in den Vordergrund. Es wird vielleicht nicht uninteressant sein, wenn ich in dem unten Folgenden jene experimentellen Daten mittheile, welche ich dieses Thema betreffend theilweise schon zu jener Zeit erhielt, bevor noch die Abhandlung von Binz in meine Hände gerieth, welche einerseits die durch diesen Forscher entdeckten experimentellen Resultate bestätigen, andererseits das Jodoform von einer meines Wissens wenigstens bisher unbekannten Seite vorstellen.

Den Ausgangspunkt zu meinen Forschungen bildete eine gerichtliche ärztliche Untersuchung. Das Bezirksgericht in X fand nämlich bei wegen Verdacht eines Diebstahls Verarrestirten an geschlossenem Orte ein gelbes Pulver, bezüglich dessen der Verdacht auftauchte, dass es in kleiner Gabe vollkommene Betäubung verursache, man vermuthete, dass, indem der Trank des niedergesoffenen Geschädigten damit versetzt wurde, der angezeigte Gelddiebstahl während dem hierdurch hervorgerufenen, etwa anderthalb Stunden andauernden bewusstlosen Zustande vollbracht worden sei. Die Angeklagten gebrauchten angeblich das gelbe Pulver als Streupulver auf

1) Ueber Jodoform und Jodsäure. Dieses Archiv. 1878. VIII. Bd. 309.

2) Ueber die Heilwirkungen des Jodoform. Offenes Schreiben an Hrn. Prof. C. Binz in Bonn. Von Jac. Moleschott. — Wiener med. Wochenschr. 1878. 15 Juni und die folgenden Nummern.

syphilitische Geschwüre. Da die localen Fachmänner den Stoff in Ermangelung chemischer Mittel nicht bestimmen konnten, wurde ich seitens der medicinischen Facultät der Universität zu Klausenburg ersucht, das fragliche gelbe Pulver zu bestimmen und über seinen Namen, besonders über seine giftige oder narkotische Wirkung meine Meinung abzugeben.

Der charakteristische Safrangeruch und die erhaltene Jodreaction des gelben Pulvers verriethen sogleich dessen Wesen, nämlich, dass es nichts anderes als Jodoform ist. Schwieriger war es bezüglich seiner giftigen und narkotischen Wirkung Antwort zu ertheilen.

Das Mittel wurde nämlich bezüglich seiner physiologischen Wirkung bisher wenig untersucht. Seitdem es Serullas im Jahre 1822 entdeckte, wurden damit grösstentheils nur therapeutische Experimente gemacht. Wegen seines grossen Jodgehalts führte es Bouchardat in die Praxis ein, später wurde es bald mit kleinerem, bald grösserem Erfolge durch Moretin und Humbert[1]), Mouzard und Maitre[2]), Righini und Franchini[3]), Greenlogh und Num[4]), Demarquay[5]), Besnier[6]), Nieszkowsky[7]), Boyer[8]), Kennedy[9]), Izard[10]), Purden[11]), Lazansky[12]), Martini[13]) innerlich bei all jenen Krankheiten angewendet, wo das Jod indicirt ist, äusserlich aber bei allen träge heilenden geschwürigen Affectionen, besonders aber beim weichen Schanker. Diese therapeutischen Erfolge liessen das Mittel werthvoll genug erscheinen, so dass es die deutsche Pharmakopoe in die Reihe der officinellen Mittel aufnahm, in der ungarischen Pharmakopoe dagegen ist das Mittel nicht officinell. Sich in ein weiteres literarisches Detail einzulassen, liegt ausserhalb des Rahmens unseres Gegenstandes, es sei genug, zu erwähnen, dass die englischen, besonders die amerikanischen und fran-

---

1) Husemann, Handbuch der gesammten Arzneimittellehre. 1874. S. 823.
2) Ann. de Therap. 1857.
3) Das Jodoform von Dr. J. Righini 1864. Ein umfassendes Extract desselben in Schmidt's Jahrbücher 1864, H. 121. S. 25.
4) Lancet 1876. No. 8. p. 205. Virchow-Hirsch. Jahresbericht 1866.
5), 6) Virchow-Hirsch Jahresbericht 1867. 1868.
7) Virch.-Hirsch. Jahresber. 1869. S. 345.
8) Philadelphical med. et rodgical Reporter 1870. Febr. — Schmidt's Jahrbücher 1870. Bd. 147.
9) Ibid. Schmidt's Jahrb. 1870. 148.
10) Schmidt's Jahrb. 1872. Bd. 156. S. 331.
11) Dublin Journal LV. 1873. Schmidt's Jahrb. 1874. Bd. 161.
12) Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 1875. S. 275.
13) Schmidt's Jahrb. 1876. Bd. 142. S. 31.

zösischen Aerzte das Mittel auch innerlich viel gebrauchen, während die deutschen Aerzte meist nur äusserlich.

Bei Thieren machten damit Cogswell, Mouzard, Moretin und Humbert, Nunnley, Franchini, Righini, Kendrick, H. Ranke Experimente, aus welchen, besonders aus den Experimenten Righini's erhellt, dass das Mittel in grösseren Gaben tödtlich ist, und zwar sterben nach ihm Kaninchen im Allgemeinen von einer Quantität von 3, Meerschweinchen von 2, Hunde von 4 Gramm.

Bezüglich seiner anästhetischen und narkotischen Wirkung sind die Ansichten verschieden. Maitre fand nach Verabfolgung grösserer Gaben beim Menschen neben der Jodwirkung angeblich auch narkotische Erscheinungen. Französische und englische Aerzte sahen von ihm bei den verschiedensten Neuralgien schmerzstillende Wirkung. Bei localer Anwendung des Jodoformpulvers auf Geschwüre, Schleimhäute fanden mehrere Forscher ebenfalls eine schmerzstillende Wirkung, einzelne hingegen, so z. B. Demarquay fanden das Bestreuen immer schmerzhaft. Die allgemeine narkotisirende Wirkung des Mittels wurde zuerst von Franchini[1]) experimentell untersucht. Er machte an Hühnern, Hunden, Tauben, Kaninchen, Meerschweinchen Experimente. Als Inspirationsapparat benützte er eine Blase, welche über die Nase des Thieres gebunden wurde, andererseits mit einem Glasrohr communicirte. Im Inneren der Blase war ein Schwamm, welcher zur Aufnahme des Jodoformpulvers diente. Indem er so die Thiere durch einen mit Jodoform versetzten Schwamm athmen liess, fand er, dass bei einem Huhne, bei welchem auf dem Schwamme eine Quantität von 5 Grm. war, nach vorausgehender Erregung im Verlaufe von $2^1/_2$ Minuten vollkommene Anästhesie sich einstellte, welche 2 Minuten dauerte, dann kam jedoch das Thier bald zu sich; bei einem Hunde aber, welchem er 2 Grm. Jodoform je 5 Secunden unter die Nase hielt, erfolgte in 2 Minuten vollkommene Narkose, welche nach Entfernung des Inspirationsapparats noch 4 Minuten dauerte, als das Thier nach einer 2 Minuten dauernden Halbnarkose vollständig zu sich kam. Von diesen Experimenten ausgehend, halten Franchini und Righini in Hinsicht seiner narkotisirenden Wirkung das Jodoform gleichgeltend mit dem Chloroform. M. Kendrick[2]), der bei Thieren eine alkoholische Lösung subcutan injicirte und beim Kaninchen einen tiefen Schlaf erhielt, misst diesem Mittel ebenfalls eine hyp-

1) Inaugural-Dissertation, Ueber die anästhesirenden Mittel im Allgemeinen und speciell über das Jodoform. Citirt in Schmidt's Jahrb. 1861. Bd. 121. S. 29.

2) Edinburgh med. Journ. 1874. Jul.

notische Wirkung zu und vergleicht seine Wirkung mit der des Chloral. Diesem entgegen steht die Untersuchung Th. Nunnley's [1]), welcher bei Verabreichung des Jodoforms weder bei der äusseren noch bei der inneren Anwendung irgend eine Wirkung erhielt.

Da also in Hinsicht der giftigen und narkotisirenden Wirkung des Mittels entgegengesetzte Ansichten bestehen, hielt ich es, um auf die Frage des Gerichtes aus eigener Ueberzeugung geschöpfte Antwort ertheilen zu können, für nöthig, Experimente zu machen. Zu den Experimenten benutzte ich theils das im pharmakologischen Institute vorhandene ältere, theils das neuerdings bestellte Merck'sche Jodoform, theils einen Theil des als Corpus delicti eingesendeten gelben Pulvers. Die experimentellen Resultate sind kurz die folgenden:

1. Experiment. Unter die Rückenhaut eines Kaninchens im Gewichte von 1200 Grm. wurde 1 Grm. des Merck'schen Jodoforms, in Olivenöl gelöst, injicirt. Nach der Injection keine Veränderung. Den zweiten bis dritten Tag grosse Mattigkeit und fortwährendes Zittern geringeren Grades. Das Thier isst wenig, trinkt mehr. Geringe Diarrhoe. Reichlicher Urin. Am vierten Tage derselbe Zustand in grösserem Maasse. Mit Ende des vierten Tages nach einer, 1/2 Stunde dauernden Agonie trat unter wiederholten Krampfanfällen der Tod ein. Das Thier nahm 240 Grm. ab. Bei der Section hochgradige fettige Entartung der Leber, Herzmusculatur und Nieren. In der Lunge an einzelnen Stellen Hämorrhagien. Uebrige Organe blutleer.

2. Experiment. Einem kleinen jungen Kaninchen im Gewichte von 300 Grm. injicirte ich subcutan von dem das Beweisstück bildendem Jodoform 0,05 Grm. in Olivenöllösung. Derselbe Zustand wie oben. Am fünften Tage der Tod. Von seinem Gewichte verlor es 60 Grm. Bei der Section linksseitige Lungenentzündung, Anämie der inneren Organe, fettige Entartung der Leber, Nieren, Herzmusculatur in geringerem Grade.

3. Experiment. Inhalationsexperiment mit 3 Grm. Jodoform bei einem grossen Hasen gemäss der oben beschriebenen Weise Franchini's. Obgleich das Thier eine Stunde hindurch das Jodoform inspirirte, zeigte sich dennoch gar kein Zeichen von Narkose oder Anästhesie.

4. u. 5. Experiment. Gleiches Inhalationsexperiment bei noch zwei anderen Hasen mit verschiedenen Quantitäten verschiedenen Jodoforms. Absolut keine Anästhesie oder Narkose.

6. Experiment. Bei einem Hunde nach halbstündiger Jodoforminhalation ebenfalls keine Veränderung.

---

1) Edinburg. med. and surg. Journ. 1849.

7. Experiment. Bei einer Taube nach viertelstündiger Jodoforminhalation gar keine Veränderung.

8. Experiment. Einem Hunde im Gewichte von 10 Kilo werden 3 Grm. in Olivenöl gelöstes Jodoform in den Magen eingegeben. Weder an diesem noch am anderen Tage irgend eine Veränderung. Am dritten Tage starb das Thier an Kohlenoxydvergiftung. Bei der Section wurde ausser den bekannten Zeichen der Kohlenoxydvergiftung an einer handtellergrossen Ausbreitung der Magenschleimhaut Hyperämie und eine dunkle kaffeebraune Erosionsstelle vorgefunden.

9. Experiment. Fröschen subcutan injicirt zeigte sich keine Wirkung.

Auf Grund dieser Experimente verschaffte ich mir also die Ueberzeugung von der Giftigkeit des Mittels, hingegen neigte ich mich in Folge der in Hinsicht der allgemeinen narkotisirenden Wirkung erhaltenen negativen Resultate Franchini's, Righini und M. Kendrick gegenüber zur Ansicht jener, welche gar keine Narkose fanden, und war geneigt anzunehmen, dass das Jodoform auch auf den Menschen nicht narkotisirend wirkt, um so weniger als ich in der Literatur keinen Fall verzeichnet fand, wo an dem Menschen nach Verabreichung grösserer Gaben unzweifelhafte Zeichen der Narkose wahrgenommen worden wären, obwohl ich die narkotisirende Wirkung auf den Menschen — in Ermangelung positiver Daten — nur mit Wahrscheinlichkeit bezweifeln und mit positiver Sicherheit nur behaupten konnte, dass es in kleiner Gabe dem Menschen eingegeben keine Narkose verursachen kann. Die experimentellen Resultate Franchini's und Righini's, welche im Allgemeinen als vorübergehende Narkosen erschienen, hielt ich mehr für hypnotische Erscheinungen, dergleichen man am Beginn der Experimentation mit Thieren oft beobachten kann. Die M. Kendrick-schen experimentellen Resultate konnte ich zur Aufklärung der Frage ebenfalls nicht für maassgebend halten, weil ich bei subcutaner Injection einer alkoholischen Jodoformlösung zwar hypnotische Wirkung erhielt, jedoch zeigte sich diese in gleichem Maasse auch dann, wenn ich die gleiche Quantität reinen Alkohol injicirte. Demzufolge wurde dem Gerichte die Antwort ertheilt, dass das fragliche Pulver Jodoform sei, welches in die Reihe der giftigen Stoffe gehöre und in gehöriger Gabe in den Körper gelangt, denselben tödten kann; nachdem aber eine narkotisirende Wirkung auf die untersuchten Thiere nicht vorgefunden wurde, kann man mit Wahrscheinlichkeit annehmen, dass es auch auf den Menschen nicht narkotisirend wirkt und so viel kann behauptet werden, dass es, in kleiner Gabe im Tranke eingegeben, vollkommene Narkose nicht verursacht.

Ich hielt die beschriebenen Untersuchungsfälle und die im Laufe derselben aufgetauchten experimentellen Resultate der Mittheilung würdig, weil meines Wissens dies der erste Fall ist, wo das Jodoform von gerichtlich-medicinischem Standpunkte eine Rolle spielt; anderntheils hielt ich es aus experimentell-toxikologischen Gründen nicht für uninteressant, das Entstehen der erhaltenen hochgradigen fettigen Entartung der Leber, des Herzens und der Niere bei der Jodoformvergiftung mitzutheilen, weil weder die bisherigen Beobachter diese anatomischen Veränderungen erwähnten, noch ich selbst dieselben bei den Sectionsbefunden nach Jodvergiftung fand. Der Gegenstand war auch schon zur Mittheilung textirt, als ich die obige Abhandlung Binz's — zu meinem grossen Bedauern spät — zu Händen bekam. Nachdem ich in dieser Abhandlung mit meinen Untersuchungen theils übereinstimmende, theils weitere Resultate fand, verschob ich einstweilen, bis ich zu weiteren Untersuchungen Zeit gewinnen konnte, die Mittheilung. Jetzt, nachdem ich dieselben angestellt und von der Wahrheit der besonders bezüglich der narkotisirenden Wirkung des Mittels mitgetheilten Daten des benannten Forschers mich persönlich überzeugt habe, theile ich die Untersuchungsdaten mit, nicht um in der Entdeckung eines wissenschaftlichen Factums nachträglich einen Antheil zu beanspruchen, sondern um meine eigenen Beobachtungen zur Bekräftigung jener experimentellen Resultate beizufügen und anderntheils jene Behutsamkeit betonen zu können, welche nothwendig ist dann, wenn wir die auf Grund von bei Thieren gemachten Experimenten beobachtete Wirkung der Mittel auf den menschlichen Organismus übertragen wollen.

Das Resultat der Untersuchungen Binz's fand ich mit den Resultaten meiner eigenen Untersuchungen im Folgenden übereinstimmend: a) in giftigen Gaben verursacht das Mittel in der Leber, im Herzen, in den Nieren fettige Entartung und tödtet das Thier unter Symptomen allgemeiner Paralyse; b) dass es bei Kaninchen, Fröschen u. s. w. auch in tödtlichen Gaben keine Narkose verursacht. Hingegen fand ich sie abweichend — was für den in Rede stehenden Fall wichtig war — insofern, als er bei Hunden und Katzen durch Verabreichung des Mittels Narkose hervorzurufen im Stande war, während ich bei keinem an Hunden gemachten Experimente irgend eine Veränderung fand. Nachdem er auf ein Körpergewicht von 1360 Grm. 2 Grm. nahm, ich aber auf 10 Kilo Körpergewicht nur 3 Grm., machte ich mit grösserer Gabe Jodoform folgende Experimente:

10. Experiment. Einem Hunde im Gewichte von 6150 Grm.

injicirte ich subcutan 9 Grm. Jodoform in einer Mischung von Wasser, Gummi und Oel. Die Injection geschah Vormittags 10 Uhr. Nach 20 Minuten erschienen Zeichen von Schläfrigkeit, welche in den nächsten Minuten sich steigernd eine Stunde nach der Injection ihren Höhepunkt erreichten. Jetzt schlief das Thier ruhig mit seltenen tiefen Respirationen, jedoch erwachte es sogleich auf Geräusch oder auf geringes Berühren, auf einen grösseren Reiz stand es auf, aber sich selbst überlassen legte es sich in den nächsten Secunden wieder nieder und schlief ein. Diese Schläfrigkeit zuweilen durch Erwachen unterbrochen, dauerte ungefähr 8 Stunden hindurch. Am anderen Tage Morgens wurde das Thier in wachem, munterem und gewöhnlichem Zustande gefunden. Das Jod konnte man in dem Urine gleich nach dem ersten Uriniren nachweisen und seine Menge wuchs in den nächsten Tagen fortwährend und verminderte sich nur nach 20 Tagen, war aber auch noch nach 37 Tagen nachzuweisen. Die Gewichtsabnahme betrug während 37 Tagen 950 Grm.

Eine noch mehr ausgesprochene Schläfrigkeit fand ich, wie Binz, bei Katzen.

11. Experiment. Ein noch zahnloses, saugendes Kätzchen im Gewichte von 330 Grm. bekam in den Magen 2,5 Grm. Jodoform in einem Gemische von Wasser, Oel und Gummi. Nach 20 Minuten zeigten sich Symptome der Schläfrigkeit, irrer Blick, Kopfnicken, zeitweise länger andauernder Lidschluss. Nach 40 Minuten schlief das Thier tief, aus welchem Schlafe es auf stärkere Berührung erwachte und nach 1—2-maligem schmerzhaften Miauen wieder einschlief und im Liegen sich ausstreckte. Nach 2 Stunden aus seinem tiefen Schlafe erweckt, machte es noch unvollständige Kriechversuche, sich selbst überlassen schlief es jedoch wieder ein. Dieser tiefe Schlaf dauerte fortwährend bis spät in die Nacht, die Pupillen waren stark verengt, jedoch war die Reflexerregbarkeit fortwährend vorhanden. Morgens wurde das Thier todt gefunden, aus seinem After floss ein etwa mit 2 Grm. Jodoformkrystallen vermischter breiiger Stoff. Bei der Section wurde nur in der Leber und den Nieren geringere fettige Entartung vorgefunden, während die Herzmusculatur vollkommen gesund war. Erwähnenswerth ist der Zustand des Darmtractus. Der Magen und der obere Theil der Dünndärme war vollkommen leer, die Schleimhaut bedeckte farbloser zäher Schleim, im unteren Theile des Dünndarms waren in diesem deckenden Schleime Gallenbestandtheile und spärlich Fetttropfen zu sehen, welche gegen den Magen hin farblos, nach abwärts immer in mehr gelber Farbe erschienen; gegen das Rectum hin war das Jodoform in immer grösserer Menge vorhanden bis ganz zum After, wo es in dem während der Agonie entleerten Kothe in grösster Menge vorhanden war. Der in der Blase vorgefundene Urin gab mit Chlorwasser und Stärke die Jodreaction. Die Schleimhaut des Magens und der Gedärme wurde ganz gesund gefunden.

Experimentelles Factum ist es also, dass das Jodoform *bei dem Hunde und bei der Katze in gehöriger Gabe Narkose zu verursachen im Stande ist, während bei Kaninchen nicht einmal in tödtlichen Gaben.*

Bei vollkommener Kenntniss dieser experimentellen Thatsache würde natürlich die dem Gerichte ertheilte Antwort anders gelautet haben, indem es wegen der bei Katzen und Hunden erhaltenen narkotisirenden Wirkung wahrscheinlich geworden wäre, dass das Jodoform auch auf den Menschen narkotisirend wirkt. Das Endresultat wäre dennoch dasselbe gewesen, insofern man auch auf Grund dieser experimentellen Thatsachen hätte behaupten können und müssen, dass das Jodoform in kleiner Gabe im Tranke eingegeben beim Menschen keine vollkommene Narkose verursacht.

Bei welcher Gabe das Mittel Narkose hervorzurufen im Stande ist, zu dessen Beurtheilung sind die bisherigen experimentellen Daten sogar betreffs der Thiere nicht ganz genügend, für den Menschen erlauben sie aber nur eine muthmaassliche Rechnung. Bei den obigen zwei Experimenten (10 und 11) fällt bei dem Hunde auf ein Körpergewicht von 1000 Grm. 1,4 Grm., bei der Katze 7,5 Grm., anderntheils fiel bei den Experimenten von Binz[1]) bei einem Hunde (V. Exp.) auf 1000 Grm. Körpergewicht 1,4 Grm., bei drei Katzen (VI. VII. VIII. Exp.) 5,7 — 2,5 — 4,4 Grm. Jodoform. Bei all diesen Experimenten war eine bestimmte Narkose vorhanden. Anderntheils fiel in dem oben mitgetheilten 8. Experimente, wo man gar keine Wirkung wahrnehmen konnte, auf 1000 Grm. Körpergewicht 0,3 Grm. Jodoform. So fällt also beim Hunde die narkotisirende Menge auf 1000 Grm. Körpergewicht zwischen 0,3 und 1,4 Grm. Wenn wir annehmen, dass das Jodoform auf den Menschen ebenso und in gleichem Maasse hypnotisch wirkt, wie bei dem Hunde, so könnten wir annehmen, dass wir bei einem Menschen im Gewichte von 60 Kilo diesem Verhältnisse gemäss bei subcutaner Injection von 18 Grm. Jodoform keine Narkose erhalten würden, hingegen gewiss auf 84 Grm. Jodoform.

Die tödtliche Dosis des Jodoform bei Kaninchen wäre gemäss den obigen Experimenten 1 und 2 und den von Binz III und IV[2]) auf 1 Kilo Körpergewicht 0,833 — 0,166 — 5,4 — 1,013 Grm. während bei einem anderen Experimente auf 1 Kilo Körpergewicht die alkoholische Lösung von 0,2 Jodoform subcutan nicht tödtlich war. Bei Katzen und Hunden könnte man die oben mitgetheilten Nummern für maassgebend betrachten, obwohl diese ohne Zweifel höher sind. Angenommen, dass das Jodoform auf den Menschen nicht stärker wirkt, als auf den Hund, so könnte man aus den Ex-

1) a. a. O. S. 316.
2) a. a. O. S. 315.

perimenten Binz's und aus meinen obigen schliessen, dass 1,4 Grm. Jodoform auf 1 Kilo Körpergewicht noch nicht tödtlich wäre. Dass übrigens in dieser Hinsicht der verschiedene Zustand, besonders der Ernährungszustand der Thiere die Wirkung des Mittels beeinflusst, ist selbstverständlich.

Welche Veränderungen das Jodoform erleidet, während es von den verschiedenen Resorptionsstellen (Darmtractus, Haut, Unterhautzellgewebe, seröse Höhlen u. s. w.) in das Blut gelangt und in den Secreten als Jodmetall erscheint, wurde bisher meines Wissens experimentell noch nicht untersucht. Nach der Auffassung Binz's[1]) wird aus dem Jodoform, sobald es mit dem Fettgehalte der Gewebe in Berührung kommt, das Jod frei. Dieses folgert er einerseits daraus, dass in dem Urine Jodreaction erscheint, in welchem es demzufolge nur als lösliche Jodverbindung (Jodkali oder Jodnatron), nicht aber als Jodoform zugegen sein kann, anderntheils daraus, dass aus der Oellösung des Jodoforms im Wege der Dissociation auch bei gewöhnlicher Temperatur freies Jod sich ausscheidet. Hieran knüpft er die Hypothese, dass das Jodoform als Jodoformfettlösung in die Circulation gelangt, mögen wir es von aussen her als solches dem Organismus einverleiben, oder in ungelöstem Zustande, in welchem Falle das an der Resorptionsstelle befindliche Fett zu seiner Lösung genügend sein wird. Das in das Blut gelangte Jodoformöl dissociirt, es entsteht freies Jod, welches das Albumin der um die Capillargefässe lagernden Zellen ergreift und dasselbe in seiner Function oder im Falle einer lebhafteren Ausscheidung, wie z. B. in der Leber, in seiner Beschaffenheit umwandelt (daher die Narkose in Folge des Ergriffenseins der Gehirnzellen, der fettige Zerfall in Folge der Affection der Leberzellen). Zuletzt sucht das Jod jene Bestandtheile auf, zu welchen es die grösste Affinität besitzt und mit diesen sich verbindend erscheint es als Jodmetall in den Secreten, als ob freies Jod einverleibt worden wäre.

So geistreich auch diese Hypothese ist, kann sie dennoch nicht zur Theorie erhoben werden, weil mehrere experimentelle Thatsachen nicht in ihren Rahmen passen. Beim Studium dieser Umwandlung taucht vor Allem die Frage auf, ob sich das Jodoform vollkommen umwandelt, bevor es als Jodmetall den Organismus verlässt, oder aber wird ein Theil desselben unverändert ausgeschieden? Binz nimmt die Möglichkeit dieses letzteren an, indem

---

1) a. a. O. S. 319.

er sich auf die Erfahrung beruft, dass bei Jodoform einnehmenden Kranken die Ausdünstungen nach Jodoform riechen. Bei meinen an Thieren gemachten Experimenten habe ich dieses nicht erfahren. Mit einer Pravazspritze habe ich bei Kaninchen und Katzen zu später zu erwähnendem Zwecke in die Bauchhöhle behutsam Jodoformlösung eingespritzt, behutsam, damit auch die Injectionsstelle der Bauchwand vom Jodoform frei bleibe: *aber Jodoformgeruch fand ich weder an der Haut des Thieres, noch in dem an der Fusssohle der Katze sich ausscheidenden Schweisse, noch in dem ausgeschiedenen Urine, noch an der durch Tracheotomie und Anwendung Müller'scher Ventile erhaltenen und in jodoformfreier Atmosphäre gerochenen exspirirten Luft.* Der intensive Geruch des Jodoforms klebt so sehr den Kleidern, dem Barte und den Haaren an, dass man an einem aus der Jodoformatmosphäre Heraustretenden den Safrangeruch auch dann noch fühlen kann, wenn er das Jodoform gar nicht anrührte; Mund, Speiseröhre und Magen derjenigen, welche Jodoformpillen verschlucken, wird natürlich von Jodoformdunst erfüllt, welcher in Folge der Vermischung der exspirirten Luft mit den oft ausgestossenen Luftpartikelchen im Schlunde auch diese, und mit dieser auch die Umgebung jodoformriechend macht, ohne dass Jodoformpartikelchen in der exspirirten Luft oder in dem Schweisse sich ausscheiden würden. Theoretisch könnte man zwar annehmen, dass ein minimaler Theil des Jodoform den Organismus auch unverändert verlassen kann, da es in vielem Wasser löslich ist: nachdem aber das einzzige Kriterium der Gegenwart des Jodoform in Flüssigkeiten, der eigenthümliche Safrangeruch, weder in der exspirirten Luft noch in dem Urine, noch in anderen Secreten sicher nachzuweisen ist, so müssen wir folgern, dass unverändertes Jodoform den Organismus nicht verlässt. Jodoform, in sehr geringer Menge zu vielem Urine oder zu Al buminlösung gemischt, verliert seinen eigenthümlichen Geruch nicht. *Sämmtliches Jodoform erscheint also in den Secreten mit der grössten Wahrscheinlichkeit in irgend eine lösliche Verbindung umgewandelt (vielleicht als Jodnatron und Jodkali) und verlässt als solches den Organismus.*

Wo geschieht diese Umwandlung? Sie kann durch die um die Blutgefässe gelagerten einzelnen Gewebselemente, kann selbst im Blute stattfinden, oder gleich an der Applicationsstelle des Jodoforms, im Darmtractus, in der Haut, in dem Unterhautzellgewebe, in den serösen Höhlen. Die Hypothese Binz's nimmt die erste Eventualität auf. Nach ihm circulirt das Jodoform in einer Fett- oder Oellösung im Blute, und das aus dieser Lösung dissociirende

Jod vereinigt sich in statu nascendi mit dem Eiweisse der um die Capillargefässe befindlichen Gewebselemente und verursacht in den Nervenzellen die narkotisirende Wirkung, in den Leberzellen die fettige Entartung und die Folge dieser Vereinigung ist dann das Auftreten des Jodmetalles in den Secreten. Ist diese Hypothese richtig, so wird das Jodoform eine Weile nach der Eingabe in dem Blute als Jodoformfett- oder -Oellösung nachzuweisen sein, theils durch den eigenthümlichen Geruch der Jodoformfett- oder -Oellösung, welche in Folge seiner Intensität auch in kleiner Menge aus vielem Blute herausgefühlt werden kann, theils durch jene Eigenschaft, dass das daraus dissociirende freie Jod das eine Zeit lang darüber gehaltene Stärkepapier bläut. Dass die Feststellung der An- oder Abwesenheit des Jodoformgeruches im Blute zur Feststellung der Gegenwart oder Abwesenheit selbst des Jodoforms als eine genügend empfindliche Untersuchungsmethode angenommen werden kann, beweist aus der Toxikologie die Analogie der Blausäureverbindungen, indem man nach Injection sehr kleiner Mengen derselben den charakteristischen Bittermandelgeruch im Blute nachweisen kann. Eine gleich empfindliche Reaction ist das Erscheinen der Jodfärbung an dem über die Jodoformfettlösung 1—2 Stunden gehaltenen Stärkepapiere, welche über eine sehr wenig Jodoform enthaltende Oellösung einige Stunden hindurch besonders an warmer Stelle gehalten sehr deutlich hervortritt. Um nun zu erfahren, ob das Jodoform als solches während der Dauer der Vergiftung in dem Blute vorhanden ist, stellte ich verschiedene Versuche an. Ich liess zuerst bei Kaninchen eine Weile nach der Verabreichung des Jodoforms, bei Hunden, Katzen während der Dauer der Narkose aus verschiedenen Stellen des Gefässsystems, aus der Carotis, aus der A. cruralis Blut ausfliessen, dann, indem ich während der Narkose das Thier tödtete, nahm ich das Blut der rechten Vorkammer und auf ein Uhrglas ausgebreitet roch ich es in jodoformfreier Atmosphäre und liess es durch andere solche riechen, deren Geruchsorgan von Jodoform frei war. W e d e r i c h, n o c h J e n e w a r e n i m S t a n d e d e n c h a r a k t e r i s t i s c h e n G e r u c h d e s J o d o f o r m s a u s d e m B l u t g e r u c h e h e r a u s z u f ü h l e n. Das Blut enthaltende Uhrglas bedeckte ich mit einem solchen Uhrglase, auf dessen Inneres mit Gummi benetztes Stärkepapier schwach angeklebt war: a u c h n a c h l ä n g e r e m S t e h e n z e i g t e s i c h n i c h t d i e g e r i n g s t e J o d r e a c t i o n. Auch in dem, von der Ergussstelle des Milchbrustganges in die V. subclavia genommenen Blute konnte ich unter dem Mikroskope keine Fett- oder Oeltropfen finden, was übrigens auch in anderen Fällen zur Zeit einer

ergiebigen Fettverdauung nicht gelang. Auf Grund der mitgetheilten Befunde glaube ich also jene Hypothese Binz's nicht aufrecht erhalten zu können, dass das Jodoform als Fett- oder Oellösung in dem Blute circulirt und hier aus demselben in Folge von Dissociation das Jod frei wird und sodann das Albumin der die Capillaren umgebenden Gewebselemente angreift, gegen welche Auffassung übrigens auch theoretisch jener Einwand erhoben werden kann, dass von der in dem Blute angeblich circulirenden Jodoformlösung das im Wege der Dissociation freiwerdende Jod am schnellsten mit dem circulirenden Bluteiweisse sich verbinden und hierdurch gebunden werden könnte, so dass zur Einwirkung auf die Gewebselemente Nichts übrig bliebe. Dass man übrigens das Zustandekommen der fettigen Entartung der Leber bei der Jodoformvergiftung nach der Hypothese Binz's nicht erklären kann, beweist jener Umstand, dass diese Degeneration nicht nur bei stärkeren Gaben, bei welchen das massenhaftere Freiwerden des Jods erfolgen kann, eintritt, sondern auch bei ganz kleinen Gaben, wie in dem oben mitgetheilten zweiten Experimente, und der Umstand, dass der fettige Zerfall um so intensiver ist, je länger das Thier nach Verabreichung von Jodoform am Leben blieb; hierzu tritt noch, dass bei jodsauren Salzen, welche nach Binz ebenfalls dadurch wirken, dass das Jodoform frei wird und die Gewebselemente ergreift, in der Leber keine fettige Entartung zu Stande kommt.[1]) Erwähnenswerth halte ich noch den Umstand, dass ich in den obigen Blutuntersuchungen wenn auch nicht immer, doch in mehreren Fällen im Blutserum mit rauchender Salpetersäure und Stärkebrei eine lebhafte Jodreaction erhielt, so dass das Albumin des Blutserums die Jodreaction nicht in jedem Falle deckt.

Wenn wir also weder im Blute, noch ausser den Blutgefässen die Zersetzungsstelle des Jodoforms suchen können, da wir keine sicheren diesbezüglichen Daten besitzen, ob das Jodoform als solches im Allgemeinen in das Blut gelangen kann, so müssen wir dieses entweder in den Resorptionsgefässen (Chylus- oder Lymphgefässen) suchen, oder gleich an der Resorptionsstelle in der Haut, unter der Haut, im Darmtractus oder in den serösen Höhlen. In der Lymphflüssigkeit könnten wir nach der gleichen Methode die Anwesenheit von Jodoform feststellen, aus dem Geruche und der freien Jodreaction der Lymphe. Hierzu könnte man genügende Lymphe aus dem Ductus thoracicus erhalten[2]), da ich aber an der Ergussstelle des

1) Siehe die mitgetheilten Daten Binz's. Dieses Archiv. X. H. 1.

2) Bei Gelegenheit eines später gemachten Experiments, wo ich eine Weile nach Injection des Jodoforms in die Bauchhöhle zur Zeit der Chylusresorption

Milchbrustganges in die linke V. subclavia bei mehreren Untersuchungen weder in dem Geruche, noch in der Reaction des Blutes irgend eine Abweichung fand, stand ich von der Sammlung des Milchbrustgang-Saftes während der Verdauung ab und ging über auf das Studium der unmittelbar an der Resorptionsstelle auftretenden Veränderungen. An diesen Stellen ist überall genug Fett zur Weiterlösung des in Oel oder Wasser dahin gelangten Jodoforms vorhanden. Zum Studium der Veränderungen sind jedoch die verschiedenen Resorptionsstellen nicht gleich geeignet. Ob wir das Jodoform unter der Haut oder im Darmtractus einverleiben, ist doch die zeitweise Beobachtung der injicirten Flüssigkeit schwierig. In verschiedener Zeit nach der Injection kann man zwar das Thier tödten und kann sich aus dem Resultate mehrerer Experimente von dem Gange der geschehenen Veränderungen ein Bild verschaffen: aus dem subcutanen Bindegewebe verschwindet jedoch der Stoff, wenn wenig injicirt wurde, wie es scheint, ohne Spur, wird aber mehr injicirt, so treten wie es die Erfahrung zeigt, in Folge mechanischer Zerstörungen kleinere Blutgefässberstungen und Eiterung auf, welche die Uebersicht stören. Im Darmtractus macht die Vermischung des Jodoforms mit dem Darminhalte das Studium schwierig und nicht genug übersichtlich. Hingegen verspricht die Injection in seröse Höhlen, in den Bauchfell- und Brustfellraum und die Untersuchung des eingespritzten Stoffes in verschiedenen Intervallen wegen der einfacheren Verhältnisse dieser Höhlen bessere Resultate. Hier trifft der Stoff in dem gesunden Thiere nur mit geringer Menge Bauch- und Brusthöhlenflüssigkeit und mit dem Epithel der serösen Membran zusammen: bei behutsam gemachten Injectionen können keine mechanischen Beschädigungen entstehen, es sind also nicht viele Complicationen zu erwarten. Alle diese Methoden erprobte ich, um der Lösung der Frage näher zu treten. Am weitesten gelangte ich mit der letzten Methode, jedoch theile ich auch die hierher bezüglichen Resultate der übrigen mit.

Nach subcutaner Injection des Jodoforms, wenn die eingespritzte Menge nicht sehr gross war, nahm ich gewöhnlich gar

---

das Thier tödtete, gelang es mir bei schnellem Aufstechen der angeschwollenen Mesenterialchylusgefässe in Form kleiner durchsichtiger Tropfen Chylus zu erhalten und mit dem, nach Moleschott's Methode (a. a. O.) bereitetem Stärkebreipapiere — von dessen Empfindsamkeit ich mich bei der Untersuchung der Thräne überzeugte — einige Reactionen zu machen. Ich bekam weder mit diesem, noch mit einfachem Stärkepapier eine Jodreaction, während sie in den übrigen Secreten überall zugegen war.

keine locale Veränderung wahr: so bei dem 1. und 2. Experiment, wo 0,05 und 1 Grm. injicirt wurden und jedes mit dem Tode endete; — manchmal zeigte sich aber irgend eine gelbliche Gerinnselmasse zwischen den Bindegewebsmaschen. Diesen Umstand betont auch Binz bei seinem V. Experimente, wo 2 Grm. injicirt wurden — aus dem Standpunkte allenfallsiger praktischer Verwerthung. Wenn aber grosse Mengen an einer Stelle unter die Haut gelangen, können Abscesse entstehen. So hatte ich dieses zu erfahren Gelegenheit bei dem im 10. Experimente erwähnten Hunde. Hier geschahen ausser der oben mitgetheilten ersten Injection, wo 9 Grm. Jodoform in etwa 35 Grm. Wasser-Gummi-Oelgemisch an einer Stelle unter die Haut über die Lendenwirbel eingeführt wurde, — aus verschiedenen Zwecken — später noch zwei subcutane Injectionen. In einem Falle, 39 Tage nach der ersten Injection, 7,8 Grm. Jodoform mit 45 C.-Ctm. Wasser, 5 Grm. Gummi und 50 C.-Ctm. Oel an einer Stelle links der Wirbelsäule. In dem andern Falle, 5 Tage hernach unter die Brusthaut rechts und links von der Medianlinie an zwei Stellen 6 Grm. vom Stoffe in etwa 60 C.-Ctm. Vehikel. 86 Stunden nach dieser letzten Injection (während dessen es in den Magen 7 Grm. Jodoform bekam) starb das Thier. Bei der Section standen also eine 48-, eine 9½- und zwei 4½ tägige Injectionsstellen der Untersuchung zur Verfügung. Allen vier Injectionsstellen entsprechend wurde zwischen der Haut und den Muskeln je ein Abscessraum vorgefunden. An der 48 tägigen Stelle ein kleiner kinderhandgrosser, dessen Basis von Wirbelmuskeln gebildet wurde, aus demselben zogen zur darüber befindlichen Haut granulirende Gewebsbalken; die Zwischenräume der Balken waren mit schmutzigbraunem Eiter ausgefüllt, welcher geruchlos und von Jodoformgeruch frei war; unter dem Mikroskope konnte man darin granulirte und zerfallene Eiterzellen und Gerinnselmassen sehen, in gleicher Menge mit den verschieden grossen farblosen freien Fett- oder Oeltropfen. An diesem Eiter zeigte sich weder directe, noch indirecte Jodreaction. Der 9½ tägige Abscessraum war grösser und communicirte, nachdem er spontan durchgebrochen oder durch das Thier ausgenagt wurde, mit der freien Luft; aus dieser Oeffnung sickerte ein schmutzigbraunes nach Jodoform riechendes Gemisch hervor, welches sich im Aufnahmegefässe in zwei Schichten schied, in eine untere schmutzigbraune Eiterschicht und in eine obere erst farblose, dann an der Luft sich bräunende aus Oeltropfen bestehende Schicht. An dieser Flüssigkeit konnte man zuerst mittelbare, dann nachdem sie eine Weile an der Luft stand, freie Jodreaction nachweisen. Die

Abscesswand bildete schön granulirendes Gewebe. In dem jüngsten Abscessraume waren noch unveränderte Jodoformtheile in grosser Menge zu sehen, zu einem feinen Brei verdichtet, welcher freie Jodreaction zeigte. In allen drei Fällen war es nicht reine Jodoformlösung, was eingespritzt wurde, sondern eher eine feine Emulsion, in welcher kleine Jodoformkrystalle schwammen. Aus dieser Emulsion wurden zuerst die flüssigen Bestandtheile resorbirt, daher der eingedickte Jodoformkrystallbrei in dem $4^1/_2$tägigen Abscessraume, nur später verschwanden die Jodoformkrystalle indem sie sich vollkommen in Jodoformöltropfen umwandelten, wie in dem $9^1/_2$tägigen Abscesse, zuletzt blieb nichts anderes in dem Abscessraume übrig, wie wenig Oel und Eiterzellen ohne Spuren von Jodoform, so in dem 48tägigen Abscessraume, welcher jenes eigenthümliche Resultat zeigte, dass das Jodoform selbst gänzlich verschwand, während ein Theil des lösenden Oeles zurückblieb, — ein Befund, welcher bei den später mitzutheilenden Experimenten noch klarer hervortritt.

Bezüglich der localen Umwandlung des Jodoforms kann man aus dem Obigen so viel folgern, dass es, wenn es auch in Krystallform unter die Haut gelangt, von dort — obgleich ziemlich langsam — jedoch verschwindet und dass das in Krystallform eingeführte Jodoform vollkommen in eine Fett- oder Oellösung übergeht.

Zur Verfolgung der Umwandlungen des Jodoforms im Darmkanale stehen mir 5 experimentelle Daten zur Verfügung.

1. Bei dem 8. Experimente, wo auf 10 Kilo Körpergewicht 3 Grm. Jodoform in den Magen eingegeben wurde, kam in Folge des aus anderem Grunde erfolgten Todes, der Darmkanal 6 Tage nach der Injection zur Untersuchung. Ich fand in dem ganzen Darmtractus keine Spur von Jodoform, an der Magenschleimhaut wurde in handbreiter Ausdehnung eine blutreiche dunkelkaffeebraune Erosionsstelle vorgefunden.

2. Dem im 10. Experimente erwähnten Hunde, welcher, wie früher erwähnt, während 44 Tagen dreimal 22,8 Grm. Jodoform erhielt, wurde am 45. Tage 7 Grm. in den Magen eingespritzt. 20 Minuten nach der Injection stellte sich Schläfrigkeit ein, welche sich in den späteren Stunden fortwährend steigerte, aber nie so tief wurde, dass das Thier auf grösseres Geräusch nicht erwacht wäre. Nach 6 Stunden 20 Minuten erschien in dem entleerten Kothe öliges und krystallinisches Jodoform. Dieses Thier starb inmitten der progressiv sich einstellenden Paralyse der willkürlichen Bewegungen zuletzt in Folge von Herz- und Athmungsparalyse am 4. Tage nach der Einspritzung. Die Reflexerregbarkeit war bis zu den letzten

Minuten vorhanden. Hier stand der Darmkanal am vierten Tage, etwa nach 86 Stunden der Untersuchung zur Verfügung. Im Darmkanale wurde von dem Magen angefangen gegen das Rectum hin immer in zunehmender Menge Jodoform in kleinere und grössere Fetzen zusammengeballt vorgefunden; die Verbindungssubstanz der einzelnen Fetzen ist ein durchsichtiger homogener schleimiger Stoff, welcher die Jodoformöltropfen und die mehr weniger verwitterten gelben Krystalle locker zusammenhält. Ueberdies bedeckte die Schleimhaut besonders des Dünndarmes schleimiges Jodoformöl in Form einer feinen Emulsion. Die Fetttropfen waren theils gefärbt, theils farblos, zeigten aber, so wie die Fetzen, nur nach längerem Stehen an der Luft eine Jodreaction. In den Geweben des Darmtractus gar keine Veränderung. — Nebenbei sei bemerkt, dass bei diesem Thiere sehr hochgradige Leber- und Nieren- und mässige Herzverfettung zugegen war. Im Herzen flüssiges und geronnenes Blut, an welchem Jodoformgeruch nicht wahrzunehmen war.

3. Beim Experimente 11, wo in den Magen einer saugenden Katze 2,5 Grm. Jodoform eingespritzt war, wurde der Darmkanal in Folge des eingetretenen Todes, etwa 12 Stunden nach der Injection untersucht. Der Sectionsbefund ist oben mitgetheilt, aus demselben ist ersichtlich, dass der Magen und der obere Theil der Dünndärme vollkommen leer war, die Schleimhaut bedeckte zäher Schleim, in dem unteren Theile des Dünndarmes waren in dem deckenden Schleime Gallenbestandtheile und spärlich Oeltropfen zu sehen, welche gegen den Magen hin farblos, nach unten immer in mehr gelber Farbe erschienen; gegen das Rectum hin waren Jodoformkrystalle sichtbar, in steigender Menge in der Aftergegend, ein grosser Theil des unverändert gebliebenen Jodoforms wurde während der Agonie durch den After entleert.

4. Eine kleine saugende Katze im Gewichte von 380 Grm. bekam 3 Grm. Jodoform in den Magen. Nach 10 m. stellte sich Schläfrigkeit ein, welche sich dann zum Schlafe steigerte. Eine Stunde nach der Injection zeigte sich Speichelfluss und Erbrechen. Während des tiefen Schlafes wurde sie 4 St. 50 Min. nach der Injection zur Untersuchung des Blutes getödtet. Im Blute war kein Jodoformgeruch und keine freie Jodreaction. Im Darmkanale wurde in nach unten steigender Menge krystallinisches Jodoform gefunden, welches in den oberen Theilen des Darmkanals keine Jodreaction zeigt, indess gegen das Rectum hin. An der Darmschleimhaut war gar keine Veränderung. Im Urin viel Jod. In der Leber, im Herzen geringer, in den Nieren hochgradiger fettiger Zerfall.

5. Bei einer Katze im Gewichte von 580 Grm. machte ich einen Bauchschnitt, aus dem vorgefallenen Dünndarmtheile wurde ein ungefähr 10 Ctm. langer Theil doppelt unterbunden, die unterbundene Partie mit Salzwasser gut ausgewaschen. Den ausgewaschenen Darmtheil theilte ich durch Unterbindung in der Mitte in zwei Hälften und spritzte in die eine in 1 C.-Ctm. Olivenöl vollkommen gelöstes 0,07 Grm., in die andere Hälfte in wässrigem Gummigemische 0,7 Grm. Jodoform, und legte die Gedärme wieder in die Bauchhöhle zurück. Nach der Operation lebte das Thier ungefähr 12 Stunden. Bei der Section waren die Mesenterialgefässe überhaupt ausserordentlich erweitert, besonders die des unterbundenen Darmtheiles, die Wände des unterbundenen Darmtheiles serös aufgedunsen, aus ihrer Höhle ist ein Theil des Jodoformöls verschwunden, die wässrige Mixtur blieb aber vollkommen dort. Die Oellösung, welche bei der Injection die freie Jodreaction nicht gab, gab sie jetzt bei der Herausnahme lebhaft. Das wässrige Jodoformgemisch blieb unverändert. In dem Urin, in der Thräne war weder im Leben noch nach dem Tode mittelbare oder unmittelbare Jodreaction.

Warum hier die Resorption ausblieb, trotzdem das Thier lange genug nach der Injection lebte, konnte ich mir einstweilen nicht erklären. Auf Circulationsstörung konnte man es nicht zurückleiten. Bei gleichen Experimenten wurde die Resorption von Laxantien beobachtet. Dass das wässrige Jodoformgemisch nicht resorbirt wurde, kann man noch verstehen, weil in den rein ausgewaschenen Gedärmen kein Fettstoff zur Auflösung vorhanden war, warum aber aus der öligen Jodoformlösung nicht etwas in das Blut resorbirt wurde und warum die Reaction in den Secreten nicht erschien, blieb unerklärlich, um so mehr, als auch auf Jodoforminjection in die unteren Theile des Dünndarmes etwa 4—5 Stunden vor dem Tode keine Jodreaction im Urin erschien. Später kam ich der Sache auf die Spur.

Aus den obigen Experimenten erhellt, dass das in den Darmkanal gelangte Jodoform, wenn es nicht viel ist, in verhältnissmässig kurzer Zeit von dort verschwindet; ist es viel, so geht ein Theil desselben rasch durch den Darmkanal und erscheint im Stuhlgange. Wenn wir aber die an verschiedenen Durchschnitten des Darmtractus erhaltenen Befunde für verschiedene Grade der Umwandlung ansehen, so finden wir, dass die Jodoformkrystalle langsam alle in farbige Oellösung übergehen, welche — wahrscheinlich in Folge des Abganges der Jodoformbestandtheile — sich langsam entfärben. Dass in der Jodoformlösung in Folge der Berührung mit der Darm-

schleimhaut Joddissociation stattfindet, beweist die obige experimentelle Angabe.

Zum Studium der nach Injection in seröse Höhlen auftretenden Veränderungen, machte ich Injectionen in die Bauch- und Brusthöhle, theils in Oellösung, theils in Wasser und Gummimixtur. Zu verschiedener Zeit nach der Injection, bis zu dem Zeitpunkte, in welchem die Jodreaction im Urin verschwand, tödtete ich das Thier und untersuchte die Brust- und Bauchhöhle. Die Experimente sind die folgenden:

Experiment. *In die Bauchhöhle eines Kaninchens wurde in 1 C.-Ctm. Mandelöl rein gelöstes 0,07 Grm. Jodoform eingespritzt.* Bei der 12 Stunden nach der Injection gemachten Untersuchung war im Urin lebhafte indirecte Jodreaction, welche man in der 60. Stunde nicht mehr nachweisen konnte. 64 Stunden nach der Injection tödtete ich das Thier durch Piqure.

Sectionsbefund. Bei Eröffnung der Bauchhöhle kamen an dem Mesenterium, hier und da an den Darmschlingen zerstreut verschieden grosse 2—3 Mm. bis 1 Ctm. lange unregelmässig geformte weisse Fetzen zum Vorschein; das Mesenterium selbst war schwach getrübt. In der Bauchhöhle war kein Exsudat. Ausser dem eigenthümlichen frischen Eingeweidegeruche konnte man ranzigen Oelgeruch wahrnehmen. Jodoformgeruch fehlte absolut. An dem parietalen Bauchfelle wurde — die schwache Injection um die Einspritzungsstelle abgerechnet — nichts Abnormes vorgefunden. Die fettglänzenden und sich fettig anfühlenden Gedärme waren ausgedehnt und überall mit flüssigerem Kothe nebst vielem Gase angefüllt. Nebstdem war der Zwölffingerdarm stark injicirt und serös. Die weissen Fetzen erschienen unter dem Mikroskope aus farblosen Oeltropfenhaufen zusammengesetzt von molecularer bis zu bedeutender Grösse, zwischen welchen in grosser Menge junge Lymph- oder Eiterzellen sichtbar waren, in verschiedenen Stadien des Molecularzerfalles; beide Formelemente wurden aber durch einen durchscheinenden Stoff zu einer Kugel-, Cylinder- oder unregelmässiger Form verbunden, welche Substanz sammt den Zellen auf Carmin sich röthete, auf Alkohol, Salpetersäure sich trübte, auf Essigsäure sich löste, in welchem Falle die kleinen Fetttropfen zu grösseren zusammenflossen. Das noch Circulation zeigende Darmgekröse war unter dem Mikroskop betrachtet in der Gegend der Fetzen mit kleinen feinen Oel- oder Fetttropfen bedeckt, die am dichtesten um die Fetzen herumlagen, übrigens von den Darmschlingen bis zur Sammlungsstelle der Gefässe sich vorfanden. An den Fetzen, Oeltropfen, an dem aus der ausgedehnten Blase entnommenen Urin, in der Bauch- und Brusthöhlenflüssigkeit war weder directe, noch indirecte Jodreaction. Nieren gesund, Leber in geringem Maasse fettig entartet. An den unteren Lappen beider Lungen an zwei Stellen Hämorrhagien.

Die 7 Centigramm Jodoform sind also während der verflossenen 64 Stunden von der Applicationsstelle und aus dem Organismus vollkommen verschwunden, und an

der Applicationsstelle ist der grösste Theil des Vehikels mit mehreren kleinen Albumingerinnseln zurückgeblieben.

Experiment. *In die rechte Brusthöhle eines Kaninchens spritzte ich in 1 C.-Ctm. Mandelöl klar gelöstes 0,05 Grm. Jodoform.* Nach 4 Stunden war in der Thräne noch keine Jodreaction, nach 18 Stunden zeigte sie sich jedoch sowohl in den Thränen, wie im Urin lebhaft. Nach 52 Stunden, als in dem Urin kaum etwas Jod sich zeigte, tödtete ich das Thier durch den Medullarstich.

Sectionsbefund. In der rechten Brusthöhle, besonders zwischen den Rippenköpfchen und dem hinteren Lungenrande, so wie in der Vertiefung hinter den hinteren Zwerchfellschenkeln, zeigten sich fettig anzufühlende weisse Fetzen von Gallertconsistenz und unregelmässiger Form, welche unter dem Mikroskop von Körnchentrümmergrösse bis nach aufwärts als verschieden grosse farblose Oeltropfenhaufen erschienen, welche ein in durchsichtige, ungeformte Grundsubstanz gebettetes, auf verschiedenem Entwicklungsgrade sich befindendes, aber überwiegend noch aus Zellen bestehendes Gewebe zusammenhielt, welches mit Carmin sich färbte, mit Salpetersäure, Alkohol sich trübte, mit Essigsäure klar wurde. Die farblosen Oeltropfen flossen bei Behandlung mit Essigsäure in grössere Tropfen zusammen, während sie auf Alkohol grösstentheils verschwanden. Jodoformgeruch, Jodreaction zeigte sich weder mittelbar noch unmittelbar. An dem visceralen und parietalen Brustfelle zeigte sich übrigens nichts Abnormes.

Bei diesem Befunde sind also die in die Brusthöhle gespritzten 5 Centigramm Jodoform während 52 Stunden aus der Brusthöhle vollkommen verschwunden, auch in den Secreten konnte man blos eine Spur von Jod wahrnehmen, übrigens sind die übrigen Theile des Befundes analog dem Bauchhöhlenbefunde. Die lösenden Mandelöltropfen blieben auch hier, wie dort, unresorbirt und an einzelnen Stellen in dem wahrscheinlich gleich nach der Injection geronnenen Eiweisse der Bauch- und Brusthöhlenflüssigkeit eingeschlossen zurück. Hier, wie dort, wurden mit den Oeltropfen auch Lymphzellen in das Gerinnsel eingeschlossen, während sie jedoch dort grösstentheils einen Molecularzerfall erlitten, ging hier Gewebsbildung aus denselben aus.

Experiment. *Einem Kaninchen wurden in die beiden Brusthöhlen und in die Bauchhöhle dreimal zu verschiedener Zeit je 1 C.-Ctm. concentrirtes Jodoform-Mandelöl eingespritzt,* so dass als ich das Thier tödtete, das Jodoformöl in der rechten Brusthöhle 17, in der linken 1 Stunde, in der Bauchhöhle nur einige Minuten hindurch sich aufhielt.

Bei der Section fand ich in dem rechten Brustraume viele theils gelbe, theils weisse unregelmässige gallertige Fetzen, deren Beschaffenheit mit den Fetzen des vorigen Experiments vollkommen übereinstimmte, nur dass sich hier noch bestimmter Jodoformgeruch und an der

Luft sich bald einstellende freie Jodreaction zeigte. Ein Theil des in die Fetzen nicht eingeschlossenen Oeles war in der Vertiefung zwischen den hinteren Zwerchfellschenkeln und der Brustwand in beinahe vollkommen entfärbtem Zustande und freie Jodreaction zeigend placirt. Nachdem ich die Fetzen und das Oel in einer Eprouvette mit destillirtem Wasser schüttelte und filtrirte, fand ich weder an den am Filter gebliebenen Fetzen, noch an der filtrirten Flüssigkeit directe oder indirecte Jodreaction, nach kurzem Stehen kehrte dieselbe jedoch an den Fetzen aufs Neue zurück. Als ich den am Filter gebliebenen weisslichgelben Flockenhaufen mit Kochsalz-Albuminlösung (95 pCt. Wasser, 3 pCt. Eiweiss, 2 pCt. Kochsalz) schüttelte, entfärbte sich derselbe und es entstand in der Albuminlösung eine Trübung.

b) In der linken Brusthöhle, in welcher das Jodoformöl eine Stunde hindurch war, fand ich dasselbe grösstentheils unverändert mit lebhaftem Jodoformgeruch und nachdem es eine Weile an der Luft stand, mit freier Jodreaction. An der Brusthöhlenfläche des Zwerchfells waren zwischen den verbreiteten Oelkörnchen zahlreiche blassgelbe Albuminflocken, aber nirgends zu grösseren Haufen gruppirt.

c) In der Bauchhöhle, wo das Jodoformöl 10 m. hindurch war, fand ich dasselbe grösstentheils unverändert, dessenungeachtet zeigte sich unmittelbare Jodreaction nicht sogleich, sondern nur nachdem das herausgenommene Oel mit der Stärke eine Weile an der Luft stand; ausserdem waren an den Darmschlingen zerstreut einzelne gelblichweisse Flöckchen zu sehen. Uebrigens war im Urin eine sehr lebhafte directe Jodreaction, die Leber aber fettig entartet.

Sobald also das Jodoformöl in die Brust- oder Bauchhöhle gelangte, entstanden sogleich kleine gelatinöse Albumingerinnsel, die unmittelbare Jodreaction verschwand. Bei längerem Stehen vermehrte sich eine Zeit lang das Albumingerinnsel und damit Schritt für Schritt entfärbte sich das eingespritzte Oel. Die Albumingerinnsel selbst, welche im Anfange grösstentheils gelblich gefärbt waren und nach Jodoform rochen und nachdem sie eine Weile an der Luft gestanden unmittelbare Jodreaction gaben, wurden um so farbloser, je länger sie in den serösen Höhlen blieben, zuletzt wurden sie aber ganz weiss und in ihren nicht resorbirten Theilen compacter, bis das Jodoform aus ihnen gänzlich verschwand.

Diese Umwandlung, welche an dem in die Brusthöhle gespritzten Jodoformöle stattfindet, war ich auch ausserhalb des Organismus nachzuahmen vollkommen im Stande, durch Zusammenschütteln einer Kochsalzalbuminlösung mit Jodoformöl. Wenn ich Jodoformmandelöllösung, welche noch nicht dissociirte und weder directe, noch indirecte Jodreaction zeigte in einer Eprouvette mit Kochsalzalbuminlösung (95 pCt. Wasser, 3 pCt. Eiweiss, 2 pCt. Kochsalz) zusammenbrachte, blieb das Jodoformöl, da es leichter ist, obenan, die Albuminlösung hingegen unten. Bei der Berührung zeigte sich im Anfang

gar keine Veränderung. Wenn aber die zusammengeschüttelte Flüssigkeit bei gewöhnlicher Temperatur 10—12 Stunden hindurch stand und das Jodoformöl, welches anfangs gelb war, roth wurde und freie Jodreaction zeigte, entstand der Berührungsstelle entsprechend ein Gerinnsel, und in der Eiweisslösung kleine Gerinnselflocken. Sofort trat diese Gerinnselbildung ein, wenn ich in Dissociation befindliches Oel mit Albuminlösung schüttelte. In solchem Falle wird die zusammengeschüttelte Flüssigkeit zu einer homogenen undurchsichtigen blassgelben Emulsion, welche sich beim Stehen bald wieder in zwei Schichten theilt, in eine durchscheinende milchige untere und in eine aus gelblichen Fetttropfen und gelatinösem geronnenem Eiweisse bestehende obere Schicht. Es gibt weder die eine noch die andere Schicht eine freie Jodreaction; während indirecte mit untersalpetriger Salpetersäure und Stärkebrei das Jod in der unteren Flüssigkeitsschicht ausgewiesen werden kann. Bringt man also freies Jod enthaltende Jodoformöllösung mit Albuminlösung zusammen, so bindet das Albumin das freie Jod und gibt mit demselben theils Albumingerinnsel, theils flüssiges Jodeiweiss. Dieses flüssige Eiweiss behält seine alkalische Natur. Wenn ich die obere gelbe Schicht durch Abseihen von dem unteren flüssigen Eiweisse trennte und mit frisch angefertigter reiner Kochsalzalbuminlösung schüttelte, so war ich im Stande langsam so viel Albuminlösung zuzusetzen, dass es ganz farblos und nichts anderes wurde, als ein Haufen farbloser Oeltropfen, welche weisses geronnenes Albumin zu unregelmässig geformten Massen verband. Auf welche Art das Lösemittel das Jod der Albuminlösung übergibt, kann am schönsten an der Schwefelohlenstofflösung des Jod studirt werden. Wenn wir in einer Eprouvette rosenfarbige Jodschwefelkohlenstofflösung mit Eiweisslösung schütteln, setzt sich der schwerere Schwefelkohlenstoff in Form rosenfarbiger Perlen auf den Grund der Eprouvette nieder, bei jedem neueren Zusammenschütteln wird er jedoch farbloser, zuletzt aber ganz farblos, während die darüber befindliche durchsichtige Jodalbuminlösung opalisirend wird und die freie Jodreaction der Schwefelkohlenstoff-Jodperlen verloren geht. Auf gleiche Weise übergibt auch die Aether-Chloroform- oder ölige Jodlösung das Jod der darüber befindlichen Albuminlösung, das Lösemittel selbst bleibt zurück oder verdampft.

Ein gleicher Vorgang findet auch an dem in die Brusthöhle gespritzten Jodoformöle statt. Das aus dem Jodoformöle dissociirende Jod wird durch das Eiweiss der Brustraumlymphe allsogleich gebunden und bildet mit demselben theils unlösliches, theils flüssiges Jodalbumin. Das gelatineartig gerinnende Eiweiss schliesst die Oel-

tropfen in sich, welche aber weiter dissociiren, jedoch wird das daraus sich entwickelnde Jod durch das Albumin der unterdessen dahin gelangenden frischen Lymphe gebunden und es entstehen neue Gerinnsel und neues flüssiges Jodeiweiss. Diese Dissociation und Jodbindung geschieht so lange, bis das Jodoformöl vollkommen ausgelaugt wird und zuletzt farblos bleibt. Aus dem so entstandenen Gemische, welches also aus fortwährend sich umwandelndem Jodoformöl, aus geronnenem und flüssigem Eiweisse, aus eingeschlossenen Lymphzellen besteht, verschwindet am schnellsten das flüssige Jodalbumin wahrscheinlich gleichen Schritt mit der Entstehung haltend, und nach dem vollkommenen Auslaugen bleibt das Albumingerinnsel mit den eingeschlossenen farblosen Oeltropfen und Lymphzellen zurück, von welchen Gewebsneubildung ausgehen kann. Das Oel löst also das Jodoform, das daraus dissociirende Jod übergibt es dem Serum der Lymphe, welches resorbirt wird.

Gleiches geschieht auch dann, wenn das Jodoform in krystallinischer Form in die serösen Höhlen gelangt. Das Fett der serösen Secrete und des Zellendetritus löst langsam den eingelaugten festen Stoff. Aus der Fettlösung dissociirt das Jod, dann ist der Gang der Veränderungen der vorige. Dies beweisen die folgenden zwei Experimente:

Experiment. In die Brusthöhle eines Kaninchens injicirte ich mit 1 C.-Ctm. Wasser und mit wenig Gummi 0,25 Grm. krystallinisches Jodoform. In dem zunächst entleerten Urin war indirecte Jodreaction, während man in der Thräne Jod nicht einmal nach 18 Stunden nachweisen konnte. In der Brusthöhle des nach 48 Stunden und 30 m. durch Medullarstich getödteten Thieres wurden an der Seite des vorderen Mittelfellraumes haftend einige grössere an den Rändern farblose in der Mitte gelbliche und an dem visceralen Brustfelle mehrere verschieden grosse farblose und blassgelbe Flocken vorgefunden. In dem grösseren etwa 1,5 Ctm. langen, 3—4 Mm. breiten, einen unregelmässigen Rand zeigenden gelblichen Fetzen konnte man auch mit freiem Auge Jodoformkrystalle sehen, in der Mitte von lebhafter, gegen den Fetzenrand von mehr blassgelber Farbe. Unter dem Mikroskop zeigte sich der Fetzen als eine Gruppe von Jodoformkrystallen, in welcher ausser den Krystallen viele kleinere und grössere farblose und blassgelbliche Fetttropfen und zahlreiche junge Lymphzellen zu sehen waren; die Formelemente waren durch einen ungeformten mehr weniger durchsichtigen gelatinösen Stoff verbunden. Der gelbe Fetzen roch stark nach Jodoform, Jodreaction zeigte sich daran weder mittelbar noch unmittelbar. Die farblosen und blassgelben Flocken erschienen als ein Haufen farbloser oder gelber Fetttropfen, durch junge farblose Zellen und durch eine halb durchscheinende ungeformte Grundsubstanz zu einer ziemlich festen Masse vereinigt. Diese Flocken waren, separirt und in jodoformfreier Atmosphäre untersucht,

geruchlos und zeigten keine Jodreaction. — In dem aus der Blase ausgedrückten Urin, in der Bauch- und Brusthöhlenflüssigkeit war indirecte Jodreaction vorhanden.

Experiment. In die Bauchhöhle eines Kaninchens spritzte ich mit 1 C.-Ctm. Wasser und wenig Gummi verrieben 0,25 Grm. krystallinisches Jodoform ein. In dem zunächst gelassenen Urin war lebhafte indirecte Jodreaction. Nach 24 Stunden tödtete ich das Thier. In der Bauchhöhle fand ich an dem Dickdarme und Darmgekröse, an der oberen Wand der Harnblase 2—3 Mm. breite, 5—6 Mm. lange unregelmässige gelbliche Flocken, in welchen man auch mit freiem Auge Jodoformkrystalle erkennen konnte, welche durch irgend eine gelatinöse Substanz verbunden wurden. Unter dem Mikroskop erschien die gelatinöse Substanz grösstentheils als ein Haufen farbloser oder gelblicher Fetttropfen, welche ein ungeformter durchsichtiger Stoff zusammenhielt; ausserdem konnte man zwischen den Fetttropfen granulirte Lymphzellen und Moleculardetritus sehen. In dieser gelatinösen Substanz waren die Jodoformkrystalle selbst in der Mitte der Flocke unversehrt mit bestimmten Contouren, gegen den Fetzenrand hin waren ihre Ränder verwischt; hier sah ich auch einzelne Krystalle vollkommen entfärbt. Die Flocke selbst hatte einen starken Jodoformgeruch, gab mit Salpetersäure und Stärkebrei eine Jodreaction nur, nachdem sie 2—3 Stunden gestanden, während an der Bauchhöhlenflüssigkeit die indirecte Reaction sogleich zugegen war. Die homogene Bindesubstanz der Flocke färbte sich unter dem Mikroskop mit Carmin, klärte sich auf Essigsäure und trübte sich auf Alkohol und concentrirte Salpetersäure. —

Die Mesenterialgefässe fand ich ausserordentlich erweitert, an dem Dünndarmgekröse lebhafte Chylusresorption. In den Lungen einige Hämorrhagien. Das Herzblut zeigte gar keinen Jodoformgeruch und an dem darüber gehängten Stärkepapier erfolgte während 16 Stunden gar keine Veränderung. In dem ausgeschiedenen Blutserum zeigte sich mit Salpetersäure und Stärke eine lebhafte indirecte Reaction.

Ob also das Jodoform in krystallinischer Form oder in Oellösung in die serösen Höhlen gelangt, ist das Endresultat der Umwandlung dasselbe, nämlich das aus dem Jodoform freiwerdende Jod verwandelt sich in Jodalbumin. Ohne Zweifel geschieht dasselbe in dem subcutanen Bindegewebe, dasselbe im Darmtractus, wo — wie es scheint — das nöthige Eiweiss der Albumingehalt des Magen- und Darminhalts liefert; ist dasselbe nicht vorhanden — wie bei dem obigen Experimente mit doppelt unterbundenem Dünndarm — so kann die Umwandlung und Resorption nicht stattfinden. Wenn wir das Jodoform unter die Haut spritzen und die Injectionsstelle genau untersuchen, so bleibt eine ein wenig ölige oder fettige Albumingerinnselmasse immer zurück; befreien wir diese aus dem umgebenden Bindegewebe und schütteln sie mit Kohlenschwefel zusammen, so bleibt nach Auflösung des Oeles oder Fettes das geronnene Eiweiss zurück, ebenso, als ob wir

diese Reaction mit den in der Bauch- oder Brusthöhle gefundenen Flocken machen würden.

Dasselbe geschieht, wenn man reines Jod in Oellösung unter die Haut, in die Bauch- oder Brusthöhle einspritzt. Aus der Jodöllösung geht das Jod in das Albumin der Gewebe oder serösen Flüssigkeiten über und bildet mit demselben ein unlösliches und lösliches Jodalbumin, während das lösende Oel ungefärbt zurückbleibt.

Experiment. *Ein Gramm krystallinisches Jod löste ich in 10 C.-Ctm. süsses Mandelöl. Die Lösung war dunkelschwarz gefärbt. Aus dieser Lösung injicirte ich einer Katze 8 C.-Ctm. unter die Rückenhaut, in die rechte Brust- und in die Bauchhöhle. Die Quantität des eingespritzten reinen Jods konnte etwa 0,8 Grm. sein.* Nach einer halben Stunde erbrach das Thier zweimal, in dem Auswurfe war lebhafte indirecte Jodreaction. Uebrigens zeigte sich bei dem Thiere allgemeine Schwäche, welche aber nach einigen Stunden vorüberging und das Thier schien in keiner Hinsicht vom Normalen abzuweichen. In den folgenden zwei Tagen blieb es in demselben Zustande; am 3. Tage trat hochgradige eitrige Bindehautentzündung auf. Am Morgen des 4. Tages wurde das Thier todt vorgefunden, aus Mund und Nase floss beim Drücken des Bauches eine dünne, schaumlose, kleinflockige Flüssigkeit hervor. Aus dem Urin war schon vordem die indirecte Jodreaction verschwunden.

Bei der Section wurde in der Bauchhöhle und zwischen den Gedärmen etwa 2 C.-Ctm. reines farbloses Oel vorgefunden, die freie Oberfläche der Gedärme, Leber und Milz war ebenfalls mit reinem farblosen Oele überzogen. In der linken Nieren-, Leber- und Milzgegend war an dem parietalen Bauchfelle auf einer ein paar Quadratcentimeter grossen Ausbreitung ein feiner weisser Niederschlag, unter welchem das Peritoneum mit einer farblosen öligen Schicht bedeckt war. Magen und Gedärme waren überaus erweitert und enthielten viel seröse, mit feinen Milchgerinnselflocken gemischte Flüssigkeit, welche beim Druck auf den Magen am Munde ausfloss und eine sehr lebhafte indirecte Jodreaction zeigte. Leber, so auch die Gedärme blassbraun, blutleer. Nieren verfettet. Das von den Darmschlingen und aus der Bauchhöhle genommene Oel gab nur nach längerem Stehen indirecte Jodreaction.

In der rechten Brusthöhle fand ich nur wenig reines Oel ohne Eiweissgerinnsel, in dem linken Brustraume farblose ölige und gelatinöse und geronnene Eiweissmassen. Unter der Haut konnte man an der Injectionsstelle aus dem Bindegewebe gelbliche, compacte, sich fettig anfühlende Gerinnsel entwirren. Diese Gerinnsel gaben mit Kohlenschwefel geschüttelt und mit destillirtem Wasser ausgewaschen keine indirecte Jodreaction. Die linke Lunge an einer kleinen Stelle hepatisirt, die rechte ödematös.

Experimentelle Thatsache ist es also, dass sich das Jodoform gleich an der Applicationsstelle in Jodalbumin umwandelt und zwar ausser Zweifel in einer seinem gesammten Jodgehalte entsprechen-

den Quantität, indem in den zurückbleibenden Massen — wenn die Jodreaction aus dem Urin schon verschwindet — die Gegenwart von Jod nicht nachzuweisen ist. Die Schnelligkeit der Umwandlung hängt, wenn das Jodoform in Oellösung eingebracht wurde, von dem Albumingehalt der Applicationsstelle ab, wenn aber in krystallinischer Form, so wird sie auch durch deren Fettgehalt beeinflusst. Je mehr Fett und Gewebseiweiss an irgend einer Stelle vorhanden ist, um so grösser die Eventualität einer schnellen Umwandlung. Wenn das Jodoform in sehr grosser Menge in die Gedärme oder unter die Haut gelangt, in welchem Falle nicht genug Fett und Albumin zur Lösung und Umwandlung vorhanden ist, so bleibt es grösstentheils unverändert zurück (s. die obigen Experimente bei Hunden und Katzen).

Jetzt taucht die Frage auf, was das Schicksal des aus dem Jodoform freigewordenen Jod sich entwickelnden Jodalbuminats ist? Wie oben mitgetheilt wurde, besitzt das Albumin bei dieser Umwandlung zweierlei Modificationen, eine compacte gerinnselartige und eine flüssige Modification. Wenn wir das in die Brusthöhle injicirte Jodoformöl zu einer Zeit untersuchen, da schon alles Jod aus dem Organismus sich entfernte, so finden wir nur wenig compactes Gerinnsel; ohne Zweifel verschwindet also von dort das gelatinöse und flüssige Jodalbumin. Es ist nur fraglich, auf welche Weise gelangt es als solches in die Circulation, oder aber wird es durch die Gewebselemente des resorbirenden Gebietes verbraucht und sein Jodgehalt nur durch diese in den Stoffwechsel transportirt?

Das Jodalbumin ist, wie es die Untersuchungen Böhm's [1]) zeigen, eine ausserordentlich lockere Verbindung, welche ihren Jodgehalt sehr leicht weiter fortgibt. Erhitzt man es, so wird die geronnene Masse jodfrei und das Jod geht in die Flüssigkeiten in Form von Jodüren und Jodaten über. Gleiches geschieht auch dann, wenn man es in einen Dialysator versetzt; nach einer Zeit geht sämmtliches Jod in das Dialysat über, ebenfalls in Form von Jodüren und Jodaten. Nachdem Jodalbumin in einen Dialysator gebracht war, war ich nach einigen Minuten im Stande in dem darunter befindlichen destillirten Wasser mit Schwefel- oder Salpetersäure und mit Stärke das Jod nachzuweisen. Wenn wir jetzt bedenken, dass Moleschott [2]) nach Einnahme von 20 Centigramm Jodoform in Pillenform schon nach 15 Minuten, Fabini nach Einnahme derselben Menge nach 20 Minuten das Jod im Urin nachzuweisen im Stande waren, ferner dass

1) Dieses Archiv. V. Bd. S. 329.
2) Wiener med. Wochenschr. 1878. No. 26.

ich nach Injection von Jodalbumin in den Magen bei einem Kaninchen schon 5 Minuten nach der Injection das Jod in dem ausgepressten Urin nachweisen konnte: so können wir mit Wahrscheinlichkeit annehmen, dass das in den Resorptionsgebieten gebildete Jodalbumin seinen Jodgehalt als Jodüre und Jodate den umgebenden Zellen übergibt, von wo dasselbe sehr schnell in die Circulation und von dort in die Secrete gelangen kann, in welchem Falle es dann möglich ist, dass das zurückgebliebene Albumin neuerdings Jod bindet und seinen Jodgehalt neuerdings weiter fortgibt. Wenn wir auch den Fetten eine gleiche Rolle zueignen, so wird auch jene Thatsache erklärt sein, dass der geringe Albumin- und Fettgehalt der Brusthöhlenlymphe verhältnissmässig viel Jodoform von dannen zum Verschwinden bringen kann, ohne dass der Albumingehalt der Gewebselemente der Brusthöhle in Anspruch genommen würde. Dass dieses aber nicht unbegrrenzt geschieht, beweist der Umstand, dass nach subcutaner Injection grösserer Mengen Jodoform in dem Bindegewebe Eiterungen und Abscesse entstehen können. — Uebrigens wird der flüssigere Theil des gebildeten Jodalbumins zuletzt auch selbst resorbirt, dies beweist der Umstand, dass wir eine Weile nach der Injection in die Brusthöhle viel gallertiges Albumin, später aber nur wenig Gerinnselflocken vorfinden. Wenn wir aber von seinen Gerinnseln befreites, künstlich hergestelltes Jodalbumin in die serösen Höhlen einspritzen, so wird dasselbe von dort nach einiger Zeit vollkommen verschwinden (s. die unten folgenden Experimente).

Da also das aus dem Jodoform freiwerdende Jod in statu nascendi gleich an der Applicationsstelle sich in Jodalbumin umwandelt, so bleibt nichts anderes zur Erklärung der allgemeinen Wirkung übrig, als anzunehmen, dass das Jodoform entweder als Jodalbumin wirkt, oder aber, dass neben Joddissociation aus den zurückgebliebenen Kohlehydraten, auch noch andere wirkende Verbindungen entstehen. Was aus dem zurückgebliebenen CH wird, konnte ich bei diesen Untersuchungen nicht ermitteln. Da 90 pCt. des Jodoforms Jod ist, so kommt ohne Zweifel die grössere Masse desselben als Jodalbumin in Betracht: deshalb machte ich auch Experimente bezüglich der physiologischen Wirkung des Jodalbumins selbst.

Zu diesem Zwecke wurde das Jodalbumin derart hergestellt, dass ich 2 Grm. krystallinisches Jod mit wenig, aber zur Lösung genügender Jodnatronlösung in einer Porcellanschale verrieb, dann schüttete ich darüber mit der gleichen Menge Wasser verdünntes und filtrirtes Hühnereiweiss — ungefähr 200 Grm. — und rieb es so lange,

als die Flüssigkeit nicht hellbraun wurde. Nach 24stündigem Stehen klärte sich die Flüssigkeit vollkommen, ihre freie Jodreaction verschwand und nachdem ich sie von den gebildeten geringen Gerinnseln durch Abseihen über Leinwand befreite, wurde es blassgelblich, milchig. Das so verfertigte Jodalbumin — welches auch die Salzbestandtheile des Hühnereiweisses enthielt — war alkalischer Reaction und zeigte auch nach längerem Stehen keine freie Jodreaction, während indirect, mit Salpetersäure und Stärke, die Jodreaction eine vollkommene war; im Dialysator gingen aus dieser Eiweisslösung in das darunter befindliche destillirte Wasser nach einigen Minuten Jodüre und Jodate über, übrigens zeigten sich die Reactionen des Hühnereiweisses. Nach 4—5 Tagen erstarrte dieses Jodalbumin zu einer gelatinösen Masse und aus derselben wurde an der Oberfläche gelbliches Serum ausgeschieden, welches ebenfalls eine lebhafte indirecte Jodreaction gab, während es später ohne Zerfall vollkommen eintrocknete. — Mit der so bereiteten Jodalbuminlösung machte ich folgende Experimente:

Experiment. *Einem Hunde im Gewichte von ungefähr 6 Kilo gab ich mit geronnener Milch vermischt so viel Jodalbuminlösung, dass der Jodgehalt derselben ungefähr 1 Grm. sein mochte.* Vormittags 8 Uhr frass es das Thier mit nüchternem Magen. Nach einer halben Stunde trat Schläfrigkeit ein, welche den ganzen Vormittag dauerte, zuweilen mit tiefem Schlafe abwechselnd, in welchem Falle das Thier nur auf grösseres Geräusch erwachte, aber dann wieder einschlief. Am Nachmittag war es vollständig munter.

Experiment. *In den Magen eines saugenden Kätzchens im Gewichte von 320 Grm. spritzte ich ungefähr 0,7 Grm. Jod enthaltendes Jodalbumin.* Eine halbe Stunde nach der Injection zeigten sich Schläfrigkeitssymptome, welche sich in der nächsten Stunde steigerten und etwa 36 Stunden hindurch dauerten. Die Narkose war jedoch nie so tief, dass das Thier auf stärkeres Geräusch nicht erwacht wäre; nach dem Erwachen schlief es jedoch, wenn das Geräusch aufhörte, wieder ein.

Experiment. *Einem Kaninchen spritzte ich einige C.-Ctm. Jodalbuminlösung in die Bauch- und Brusthöhle, um zu sehen, wie dieser Stoff aus den serösen Höhlen resorbirt wird.* Nach einigen Minuten war in dem ausgepressten Urin lebhafte Jodreaction. Nach dreimal 24 Stunden tödtete ich das Thier. Aus den serösen Höhlen ist das Jodalbumin gänzlich verschwunden. In dem Urin war noch lebhafte Jodreaction. Leber und Nieren zeigten schon mit freiem Auge erkennbare Verfettung.

Experiment. *Eine Katze im Gewichte von 1400 Grm. bekam das erste Mal 200 und nach einiger Zeit das zweite Mal 160 C.-Ctm. Jodalbumin (darin Jod = 0,120, Jodnatron = 0,08).* Die Folge war eine mittelmässige Schläfrigkeit, welche etwa anderthalb Stunde hindurch

dauerte. Nach drei Tagen spritzte ich wieder 230 C.-Ctm. Jodalbumin in den Magen. Anderthalbstündige aber leichtere Schläfrigkeit. In den folgenden Tagen nach wiederholter Diarrhoe starke Abmagerung. Grosse Schwäche. Am sechsten Tage nach einer sehr langsamen Agonie Tod. Bei der Section in der Leber und den Nieren geringe Fettdegeneration. Im Magen und im Harn indirecte Jodreaction.

Experiment. Aus diesem Jodalbumin nahm ich, als es schon gallertartig wurde, eine etwa 0,1 Grm. Jod entsprechende Quantität ein. Das Mittel hatte einen Geschmack nach gekochtem Hühnereiweiss. 14 m. nach der Einnahme war in dem Urin lebhafte indirecte Jodreaction, welche sich sehr schwach auch noch nach 36 Stunden zeigte. $^1/_2$ Stunde nach der Einnahme verspürte ich geringe Schläfrigkeit.

Das Jodalbumin ruft also — wie es scheint — dieselben Wirkungen hervor, wie das Jodoform selbst. Bei Hunden und Katzen Schläfrigkeit, bei diesen Thieren wahrscheinlich, wie bei den Kaninchen fettige Entartungen in Leber und Nieren.

Ob das Jodalbumin als solches diese Wirkungen hervorruft, vielleicht dadurch, dass es aus der Circulation gelangend zeitweilig zum Bestandtheile der Gewebselemente wird, oder aber ob diese Wirkung den aus demselben neben Jodüren immer sich bildenden Jodaten, vielleicht dem jodsauren Natron zuzuschreiben, habe ich keine genügende Basis zu entscheiden.

Dass dass Jodalbumin, und zwar in seinen löslichen Bestandtheilen vollkommen resorbirt wird, ist nach den obigen Experimenten unzweifelhaft, dass es auch nach seiner Resorption eine Zeit lang in dem Blute oder in den Geweben bleibt, ist daraus ersichtlich, dass nach seiner Resorption die Jodausscheidung durch die Nieren eine Zeit hindurch noch fortdauert. Anderntheils entstehen aus dem Jodalbumin neben Jodüren Jodate (wahrscheinlich jodsaures Natron rasch und immer), von welchen die Experimente Binz's es erwiesen, dass sie bei Hunden und Katzen narkotische Wirkung hervorrufen und zwar im Vergleiche zum Jodoform in sehr kleinen Gaben: deshalb ist es nicht unmöglich, dass bei der Jodoformwirkung das aus dem in Folge von Joddissociation gebildeten Jodalbumin entstehende jodsaure Natron die geringe schläfernde Wirkung verursacht; ob deshalb, weil sich aus ihm — wie es Binz annimmt — unter der Einwirkung oxydirender Stoffe des Organismus freies Jod entwickelt und dieses die Nervenelemente angreift, oder aber ob es ganz für sich selbst im Stande ist, die Function der Nervenzellen — während es durch den Stoffwechsel derselben schreitet — zu verhindern, ist ein Räthsel, welches noch der Lösung harrt. Ob übrigens das aus den Jodverbindungen freiwerdende Jod in statu nascendi

die Gewebselemente anzugreifen im Stande ist, sehe ich in Folge obiger Experimente im Allgemeinen für fraglich an. Das in die Brusthöhle gespritzte dissociirende Jodoformöl lässt deren Zellen — obgleich es in grosser Masse mit den zwei Brustfellen in Berührung steht — unversehrt, ja es ist nicht einmal im Stande die gewebsbildende Thätigkeit der in die Jodalbumingerinnsel eingeschlossenen Lymphzellen zu verhindern; und zwar deshalb, weil das Albumin der Brusthöhlenflüssigkeit das entstehende freie Jod sogleich bindet. Ein gleiches Loos hätte auch jenes freie Jod, welches im Blute oder ausser den Blutgefässen entstehen würde; die dahingelangte, zur Dissociation fähige Jodverbindung, das Blutserum, oder das Albumin der Gewebssäfte würde dasselbe früher binden, als es das Albumin der Gewebselemente anzugreifen im Stande wäre. Wenn das freie Jod des dissociirenden Jodoform local, wo es am concentrirtesten einwirken kann, die Gewebselemente weder des Darmtractus, noch des subcutanen Bindegewebes und der serösen Höhlen angreift: so kann es dieselben noch weniger im Blute angreifen, in welchem es in der Zeiteinheit nur in sehr diluirtem Zustande circuliren kann und wo es ohne Zweifel genügendes Albumin zur Bindung findet.

Obwohl wir dermaassen die im Organismus stattfindenden Umwandlungen des Jodoforms experimentell nur bis zur Umwandlung in Jodalbumin verfolgen können, betreffs des weiteren Verlaufs der Umänderungen aber bis zum Erscheinen der Jodmetalle in den Secreten nur Hypothesen aufstellen können, so zeigt sich doch auch auf Grund dieser nicht vollständigen Untersuchungsangaben die Wirkung des Jodoforms, so in toxikologischer als therapeutischer Beziehung in grösserer Klarheit, als bisher.

Moleschott[1]) führt die durch ihn und Andere experimentell gefundene lösende, Resorption befördernde Wirkung des Jodoforms auf zwei Ursachen zurück. Die eine ist, dass das Jodoform leicht zerfällt und das daraus entstehende Jod in statu nascendi energische Wirkungen hervorrufen kann; die zweite, dass das Jodoform lange in dem Organismus verbleibt. Nach seinen Erfahrungen kann weder das Jodkalium, noch das freie Jod mit diesem Mittel in der zertheilenden, auflösenden, Resorption befördernden Wirkung concurriren. In den obigen Experimenten finden diese therapeutischen Eigenschaften eine befriedigende Erklärung. Das local angewendete Jodoform dissociirt, indem es in eine Oellösung übergeht, Jod,

1) Wiener med. Wochenschr. 1878. 26.

dieses Jod vereinigt sich in dem betreffenden Gewebsgebiete mit dem Eiweiss der Säfte und entzieht dasselbe dem Ernährungskreise der Gewebselemente. Indem das Freiwerden des Jods und die Bindung des Albumins wenn auch langsam, doch ununterbrochen geschieht, so kann die Folge davon sein, dass die Elemente des betreffenden Gewebsgebietes in Folge der verminderten Ernährung sich zurückbilden. Diese ohne allen Zwang gegebene Erklärung der zertheilenden und Resorption befördernden localen Wirkung des Jodoform wird auch für das Jod treffen. Das localiter angewendete Jod bildet ebenfalls mit Hülfe des Albumins der Gewebssäfte Jodalbumin und als Endresultat verursacht es dieselbe zertheilende Wirkung, — wenn aber die Jodwirkung eine massenhafte ist, werden auch die oberflächlichen Gewebselemente selbst angegriffen und der so gebildete obgleich oberflächliche Schorf verhindert mehr weniger die weitere Einwirkung der aufgestrichenen Jodtinctur oder Jodsalbe. Man müsste jedoch therapeutisch Experimente machen, ob man mit Jodöl-Einreibungen nicht dem Jodoform gleiche Wirkungen hervorrufen könnte, da dieselben — wie aus den Folgen der oben mitgetheilten Injection in die Brusthöhle ersichtlich war — keine local ätzende Wirkung besitzen, während die Bildung von Jodalbumin bei derselben ebenso erfolgt, wie beim Jodoform oder bei der Jodtinctur. Die locale Anwendung des Jodkaliums oder Jodnatriums in Salbenform verspricht aus theoretischem Standpunkte weniger als die zwei vorigen. Aus beiden Stoffen kann sich in den Gewebssäften und unter Einwirkung der Gewebselemente — wie dies die Experimente Binz's beweisen — freies Jod entwickeln, welches dann gleiche Wirkungen hervorrufen kann. Dieses Freiwerden des Jods geschieht jedoch bei diesen Verbindungen ohne Zweifel langsamer, als bei dem Jodoform. Theoretisch kann man also zwischen diesen dreierlei Jodpräparaten in Hinsicht der Beförderung der localen Resorption bestimmt dem Jodoform den Vorzug ertheilen, welches besser als das Jodkalium ist, weil es mehr Jod abgibt und besser als die Jodtinctur, weil es sein Jod langsam liefert und keine ätzende Wirkung besitzt; hingegen bekommt es in dem Jodöle wahrscheinlich einen Rivalen.

Auch dem Verständniss der allgemeinen Wirkung des Jodoforms treten wir auf Grund obiger Experimente näher und können die Parallele zwischen demselben und zwischen anderen Jodpräparaten ziehen. — Ob man das Jodoform durch den Darmkanal, auf der Haut oder subcutan applicirt, wandelt es sich, wie wir sahen, bevor es zur Resorption gelangen würde, in Jodalbumin um. Dieses Jodalbumin

wird theils selbst resorbirt, theils liefert es wahrscheinlich Jodnatron und jodsaures Natron, von welchen das erste die allgemeine Jodwirkung hervorzurufen im Stande ist, das letztere aber wahrscheinlich die specielle schmerzmildernde Wirkung des Jodoforms.[1]) Nachdem die Umwandlung des Jodoforms in Jodalbumin nur allmählich geschieht, dauert auch die Resorption und der Aufenthalt im Organismus viel länger, als wenn man Jodkalium oder Jodnatron applicirt und so ist auch die Einwirkung eine mehr protrahirte. Aus Jodöl und Jodfett entsteht an den Resorptionsgebieten — obwohl nicht so allmählich und successive, wie beim Jodoform — ebenfalls Jodalbumin, und so müssten sie a priori in ihren weiteren Wirkungen mit dem Jodoform identisch sein. Jedoch zeigen dieses die obigen Experimente nicht. Bei Injection von Jodöl in die Brusthöhle bildete sich zwar local Jodalbumin, so wie bei Injection von Jodoform: jedoch zeigte sich die allgemeine Wirkung nur in den Symptomen der reinen Jodvergiftung, in dem Brechreize, in der allgemeinen Abmagerung; es fehlte die Narkose (auch bei Katzen) und es fehlten die für das Jodoform charakteristischen hochgradigen Verfettungsprocesse. Dieser Umstand bedarf also noch weiterer Aufklärung.

Diese sich ein wenig in die Länge ziehenden Bemerkungen können wir in Folgendem zusammenfassen: Die Versuche ergeben in Hinsicht der physiologischen Wirkung des Jodoforms und seiner im Organismus sich vollziehenden Umwandlungen folgendes:

1. „Das Jodoform ist in gehörigen Gaben für Hunde, Katzen, „Kaninchen ein Gift und verursacht in einigen Tagen gewöhnlich

---

1) Die Ursache jener eigenthümlichen Erscheinung, dass das Jodoform besonders bei Katzen und Hunden eine einschläfernde Wirkung besitzt, bei Kaninchen aber nicht einmal in giftigen Gaben, ist schwer zu ermitteln. Bloss eine höhere Entwicklung des Sensoriums bei den zwei ersten Thieren als Ursache anzunehmen, halte ich meinerseits für nicht befriedigend. Auch bei anderen Narcotica kann man zwar eine geringere Empfänglichkeit einzelner Thiere gegen das Mittel wahrnehmen, jedoch ist der Unterschied in der Wirkung immer nur ein quantitativer, hier jedoch fehlt sie beim Kaninchen absolut. Vielleicht könnte man als Grund des Wirkungsunterschiedes annehmen, dass das eingeführte Jodoform in dem Gewebsfette der Katze und des Hundes sich besser löst, als in dem des Kaninchens, und in der Zeiteinheit die Joddissociation und Jodalbuminbildung und demzufolge die Production des jodsauren Natron eine viel lebhaftere ist. Thatsache ist es, dass in verschiedenen Fetten das Jodoform sich in verschiedenem Verhältnisse löst, so viel besser in Schweinefett und Mandelöl als in Olivenöl. Bei Katzen ist die Wirkung noch auffallender als bei Hunden; jetzt wäre es fraglich, ob es sich in Katzenfett nicht viel leichter löst als in Hundefett?

„neben Abmagerung des Körpers in Folge von Herz- und Athmungs-„paralyse einen langsamen, ohne Krämpfe eintretenden Tod.“

2. „Bei der Section finden wir bei an Jodoformvergiftung ver-„storbenen Thieren fettige Entartungen in Leber und Nieren, aus-„serdem auch im Herzen und in den übrigen Muskeln. Ferner sind „in dem unteren Lappen der Lungen auftretende 1—2 Hämor-„rhagien beinahe ein regelmässiger Befund.“

3. „Im Leben verursacht es bei Hunden, noch mehr bei Katzen „Schläfrigkeit, bei Kaninchen nicht einmal in tödtlichen Gaben. „Nebst dieser Schläfrigkeit bleibt die Reflexerregbarkeit auch wäh-„rend der grössten Narkose lebhaft genug.“

4. „Das Jodoform erleidet an den Applicationsstellen, in der „Haut, unter der Haut, im Darmkanal, in den serösen Membranen „folgende Veränderungen: Kommt es in ungelöstem Zustande an „diese Stellen, so löst es sich in den Fettstoffen, mit welchen es „hier zusammentrifft (an der Haut mit dem Secrete der Talgdrüsen, „im Darmkanale mit dem Fettgehalte des Darminhalts, unter der „Haut und in den serösen Höhlen mit dem Fette der Gewebssäfte „und der serösen Secrete). Aus dieser Lösung, oder wenn es schon „in Fett oder Oellösung an diese Stellen gelangte, aus dieser wird „Jod frei, welches sich mit dem Albumingehalte der Applications-„stelle (im Darmkanale mit dem Eiweisse des Darminhalts, an der „Haut und dem subcutanen Bindegewebe mit dem der Gewebssäfte, „in den serösen Höhlen mit dem Albumin der serösen Secrete) in „Jodalbumin verwandelt und neben Zurücklassung von wenigem oder „gar keinem Albumingerinnsel und farblosen Oel- oder Fetttropfen, „als solches von der Applicationsstelle verschwindet, gewöhnlich ohne „dass es dort Gewebsveränderungen zurückliesse.“

5. „Eine gleiche Jodalbuminbildung findet auch bei Injection „von Jodöllösung unter die Haut oder in seröse Höhlen statt.“

6. „Aus salzhaltigem Hühnereiweiss mit in wenig Jodnatron ge-„löstem Jod bereitetes Jodalbumin verursacht bei Hunden, Katzen „ebenfalls Schläfrigkeitssymptome, beim Kaninchen aber nicht; wo „es übrigens eine geringere fettige Entartung der Leber und Nieren „hervorruft.“

7. „Nach Anwendung von Jodoform, Jodöl oder Jodalbumin „verlässt nach einiger Zeit das Jod dieser Mittel die Circulation „durch die Secrete in Form von in Wasser löslichen Metallverbin-„dungen, und zwar bei Jodoform und Jodalbumin hauptsächlich mit „dem Urin, bei Jodöl aber vorwiegend in den Secreten des Darm-„kanals.“

Auf Grund dieser experimentellen Angaben ist die locale Wirkung des Jodoforms als protrahirte Jodwirkung aufzufassen, bei welcher das freiwerdende Jod, nachdem es in langsamem Nacheinander mit dem Albumingehalte der Säfte der Applicationsstelle in Verbindung geräth, ohne locale Gewebsstörung in die Circulation gelangt.

Die allgemeine Wirkung des Jodoforms ist im Grossen und Ganzen ebenfalls als Jodwirkung zu betrachten, hier treten jedoch auch solche Erscheinungen auf, welche bei der reinen Jodwirkung fehlen, namentlich die fettigen Entartungsprocesse und die geringere narkotisirende Wirkung, — das Auftreten dieser Erscheinungen beim Jodoform sowie beim künstlich bereiteten Jodalbumin im Vergleiche zum reinen Jod — obgleich auch dieses an der Resorptionsstelle zuletzt grösstentheils sich in Jodalbumin umwandelt — bedarf noch der Erläuterung.

XIV.

Zur Bleiausscheidung durch den Urin bei Bleivergiftung.

Von

Albert Annuschat.

II.

Der Urin ist auf Blei bei Bleivergiftungen mit wechselvollem Erfolge untersucht worden. — Tanquerel des Planches[1]) liess den Urin bleikranker Menschen untersuchen und es wurde kein Blei gefunden. —

Orfila[2]) vergiftete zwei Hunde mit Blei; bei dem einen wurde im Urin kein Blei gefunden, bei dem anderen konnten Spuren nachgewiesen werden. —

Chevalier, Chatin, Martin Solon fanden das Metall in den meisten Fällen nicht. —

Lewald[3]) konnte bei Bleivergiftungen Blei im Urin nur dann auffinden, wenn gleichzeitig Eiweiss vorhanden war. —

Gusserow[4]) hat bei sieben Versuchsthieren nur ein einziges Mal Blei im Urin nachgewiesen. —

Melsens[5]) sah im Urin Blei reichlich erscheinen, wenn bei Bleivergiftungen innerlich Jodkali gegeben wurde[6]); Parker und Oettinger[7]) konnten dieses bestätigen.

Im Laboratorium des Herrn Professor Dr. Naunyn zu Königsberg habe ich den Urin von einer bleikranken Frau untersucht und das Blei, wenn es vorhanden war, quantitativ bestimmt. Zur Con-

1) Die gesammten Bleikrankheiten.

2) Lehrbuch d. Toxikologie, bearbeitet von Krupp. Braunschweig 1852.

3) Ausscheidung der Arzneimittel u. s. w. Breslau 1861.

4) Virchow's Archiv. Bd. XXI.

5) Mémoire sur l'émploi de l'jodure de potassium pour combattre les affections saturnines et mercurielles. Annales de physique et de chemie. XXVI.

6) Brit. Rev. April 1853.

7) Wiener Wochenschrift VII. 1858.

trole wurde ein Hund mit Blei vergiftet, dessen Urin aufgefangen und ebenfalls auf Blei untersucht. Die Untersuchungsmethode ist genau dieselbe wie in den von mir veröffentlichten Untersuchungen über den Bleigehalt der Galle.[1])

Die Urinuntersuchungen sind unter denselben Cautelen angestellt wie sie bei den Gallenuntersuchungen angegeben; eine Verunreinigung durch Blei muss also entschieden in Abrede gestellt werden.

Im Nachfolgenden gebe ich die Krankengeschichte der Patientin wie die Resultate der Untersuchung.

Amalie Crée, Töpfermeistersfrau, 43 Jahre alt, aus Königsberg i. Pr.

In ihrer Jugend will sie stets gesund gewesen sein; ihre Eltern sind bereits verstorben, die Todesursache ist ihr nicht bekannt, jedoch ist es keine Lungenkrankheit gewesen. Vor 17 Jahren verheirathete sie sich mit einem Töpfer und half demselben bei seinem Handwerke.

Einige Jahre nach der Verheirathung stellten sich bei ihr häufig Kopfschmerzen ein und ein Ausschlag, der kurze Zeit anhielt, verschwand und von neuem wiederkehrte. Vor 2 Jahren traten starke Leibschmerzen auf, die keinem gewöhnlichen Mittel weichen wollten. Der hinzugezogene Arzt erklärte das Leiden für eine Bleivergiftung. Nach dreiwöchentlicher Behandlung liessen die Schmerzen nach und Patientin fühlte sich erheblich gebessert. Im Laufe der Zeit stellten sich die Leibschmerzen wieder ein, doch niemals in dem Grade, dass Patientin ihretwegen ärztliche Hülfe nachgesucht hätte.

Den Beginn des augenblicklichen Leidens verlegt Patientin in den Juli des vorigen Jahres. Damals bemerkte sie, dass sie die Finger der linken Hand nicht bewegen konnte; dasselbe stellte sich nach einigen Tagen auch an der rechten Hand ein. Dazu gesellte sich ein allgemeines Gliederreissen, bisweilen von solcher Stärke, dass die Kranke nicht im Bette liegen noch sitzen konnte, ein Prickeln und Jucken auf dem ganzen Körper, Leibschmerzen von enormer Heftigkeit und fast vollständige Appetitlosigkeit.

Die Kranke ging die medicinische Klinik um Aufnahme an, welche ihr von Herrn Professor Naunyn gewährt wurde.

Status praesens.

Die Kranke ist von mittlerer Grösse, sehr anämisch. Der Knochenbau ist normal, die Musculatur schlecht entwickelt, der Panni-

---

1) Bleiausscheidung durch die Galle bei Bleivergiftung. Dieses Archiv. Bd. VII. S. 46, 47.

culus adiposus im Verhältniss zur Musculatur noch gut. Amaurose, Cyanose, Dyspnoe besteht nicht, die Pupillen sind gleich weit und reagiren gut, das Sensorium ist vollkommen frei, die Gemüthsstimmung etwas deprimirt. Stuhl und Urin normal. Der Schlaf ist nicht abnorm. Spontane Schmerzen finden sich im Unterleibe, in den Beinen und Armen. —

Der Musculus deltoides ist sehr stark atrophisch, ebenso der Extensor digitorum communis; die unteren Extremitäten sind ihrer Musculatur nach normal.

Die Arme können ohne jede Anstrengung in die Höhe gehoben werden. Die Extensoren beider Vorderarme sind gelähmt. Die Hand hängt unter einem Winkel von 90° herab und kann nicht bis zur Horizontalen erhoben werden. Die Flexoren sind gleichfalls aber nicht in dem Grade wie die Extensoren gelähmt. Die Abduction und Adduction der Finger kann mit Leichtigkeit ausgeführt werden. Die Bewegung der Daumen ist in keiner Weise behindert.

Das Zahnfleisch ist blass, nicht deutlich grau, nur an einzelnen Stellen sind Spuren von einer grauen Färbung an dem Zahnfleischsaume zu erkennen. Die Zunge ist grau belegt. Im Halse ist starke Angina nachweisbar. —

Der Thorax hat die normale Grösse, zeigt keine Abnormitäten, die Perkussion zeigt normale Lungengrenzen und normalen Lungenschall, die Auscultation der Lungen lässt zeitweise nicht consonirende spärliche Rasselgeräusche vernehmen, jedoch sind die Lungenspitzen normal. Die Herzdämpfung hält sich in normalen Grenzen, der Spitzenstoss befindet sich im vierten Intercostalraume innerhalb der Linea mammillaris, die Herztöne sind rein. —

Das Abdomen ist weich und auf Druck nicht empfindlich, dagegen ist ein Druck im Epigastrium schmerzhaft. Die Leber und die Milz ist nicht vergrössert. —

Der Puls ist klein, weich; die Arterien etwas atheromatös.

Ordination: Opium in kleinen Dosen; kräftige Diät.

Nach Verlauf von 8 Tagen war der Zustand der Patientin wesentlich derselbe, nur waren die Schmerzen etwas geringer geworden.

In dieser Zeit wurde der Urin aufgefangen. In den ersten drei Tagen waren 1050 C.-Ctm. entleert worden, in den letzten vier 1465 C.-Ctm.

Eiweiss war nicht vorhanden.

Die Untersuchung der beiden Quantitäten Urin auf Blei ergab ein absolut negatives Resultat — es war keine Spur von Blei nachzuweisen. Am neunten Tage wurde Opium ausgesetzt und statt

dessen Sol. Kal. jodat. 6,0 (200,0) 3 × täglich 1 Esslöffel verabreicht. Nach Verlauf von acht Tagen, einer Zeit, in welcher Jodkali regelmässig 3 mal täglich eingenommen wurde, hatte sich das Befinden der Kranken entschieden gebessert. Die Schmerzen hatten vollkommen nachgelassen, die Lähmung der Flexoren war ganz verschwunden, die Lähmung der Extensoren hatte sich wenig verändert, indessen war eine kleine Besserung nicht in Abrede zu stellen. Die Kranke erfreute sich eines guten Appetits und fühlte sich so wohl, dass sie sich bald der klinischen Behandlung entzog.

Der Urin, welchen die Kranke in diesen acht Tagen entleert hatte, wurde ebenfalls gesammelt, auf Blei untersucht; er enthielt kein Eiweiss.

In den ersten drei Tagen waren entleert 1580 C.-Ctm.; in den letzten vier Tagen 2300 C.-Ctm.

Alle beide Quantitäten wurden gesondert nach- und nicht nebeneinander auf Blei untersucht. Bei Einleitung von Schwefelwasserstoff entstand in allen beiden eine schwarze Trübung; es war in allen beiden Blei vorhanden.

Die quantitative Bestimmung ergab folgende Resultate:

1580 C.-Ctm. enthielten 0,0075 Grm. Blei.
2300 „ „ 0,0143 „ „

Weitere Untersuchungen konnten nicht angestellt werden, da diese Kranke sich der klinischen Behandlung entzogen hatte und in der Klinik selbst augenblicklich kein bleikranker Patient war. Deshalb und weil meines Wissens bis jetzt die Frage, ob die Verabreichung von Jodkali bei Bleivergiftung die Krankheit dadurch beseitige, dass das Blei aus dem Körper entfernt werde, noch nicht experimentell behandelt worden ist, so stellte ich folgenden Versuch an.

Einem kleinen, kräftigen Hunde verabreichte ich täglich 0,3 Grm. Bleizucker, Morgens 0,15 Grm. und Abends 0,15 Grm. Von der Bleimenge ist nichts verloren gegangen, da der Bleizucker auf kleine Stücke Fleisch gestreut wurde und letztere dann zusammengerollt dem Hunde gegeben wurden. Die übrige Nahrung war nicht verändert.

Nach Verlauf von drei Wochen, nachdem also der Hund 6,3 Grm. Bleizucker bekommen hatte, stellte sich folgendes Bild dar.

Das Thier ist bedeutend abgemagert und nicht fähig längere Zeit auf den Beinen zu bleiben. Meistens liegt es lang ausgestreckt und ist selbst durch Schläge nicht zum Aufstehen zu bewegen. Der Körper zittert fast ununterbrochen. Bisweilen springt das Thier plötzlich auf, läuft heulend einige Zeit umher und beisst in jeden

Gegenstand, der in der Nähe ist. Nahrung nimmt es keine, dagegen hat es grossen Durst. Lähmungen sind nicht deutlich vorhanden, das Sensorium ist frei. Sehr oft spontanes Erbrechen.

Das Blei wird ausgesetzt und der Urin aufgefangen. Am dritten Tage versucht das Thier zu fressen, erbricht aber die geringste Quantität. Am achten Tage nach der Bleifütterung legt sich die Brechneigung, der sonstige Zustand ist der oben geschilderte, nur dass die einzelnen Anfälle an Intensität verloren haben und längere Zeit als früher ausbleiben.

Am zehnten Tage wird Jodkali verabreicht; Morgens und Abends je 0,1 Grm. in Fleisch gehüllt. Der Hund erholte sich dabei vortrefflich. Schon nach einigen Tagen stellte sich bei ihm ein grosser Hunger ein, der von Tag zu Tag stärker wurde. Die Müdigkeit, das Zittern des ganzen Körpers und die oben beschriebenen Anfälle sind verschwunden. Am achten Tage läuft das Thier freudig in der Stube umher und lässt nichts Abnormes erkennen. Am 20. wird Jodkali ausgesetzt, so dass also 2,0 Grm. verabreicht sind.

Untersuchung des Urins.

Nachdem der Hund drei Wochen lang mit Blei gefüttert worden war, wurde der Urin gesammelt. Es wurde sämmtlicher Urin aufgefangen mit Ausnahme einer kleinen Quantität während der Jodkalifütterung.

I. Bleigehalt des Urins vor der Jodkalifütterung.

A. Der Urin, welcher in den ersten drei Tagen nach der Bleifütterung entleert wurde, war frei von Eiweiss, spec. Gewicht 1,035. Es waren 280 C.-Ctm. Bei Behandlung mit Schwefelwasserstoff entstand eine schwarze Trübung und die weitere Untersuchung ergab, dass diese Trübung durch Vorhandensein von Blei hervorgebracht sei. Die quantitative Bestimmung ergab

0,0116 Grm. Blei.

B. In den drei nächsten Tagen wurden 300 C.-Ctm. entleert, kein Eiweiss, spec. Gewicht 1,040. Die Untersuchung ergibt ebenfalls, dass Blei im Urin vorhanden ist. Quantitativ lassen sich

0,0115 Grm. nachweisen.

C. Die vier nächsten Tage brachten 380 C.-Ctm. Urin, kein Eiweiss, spec. Gewicht 1,032. Die Untersuchung ergibt Blei im Urin. Es waren 0,0150 Grm.

II. Bleigehalt des Urins während der Jodkalifütterung.

A. In den drei ersten Tagen, in welchen Jodkali verabreicht wurde, wurden 480 C.-Ctm. Urin entleert und aufgefangen; der Urin enthält kein Eiweiss, spec. Gewicht 1,018.

Schwefelwasserstoff bringt eine tiefschwarze Färbung hervor; es ist Blei vorhanden und zwar

0,0646 Grm.

B. In den drei nächsten Tagen werden 370 C.-Ctm. Urin aufgefangen, frei von Eiweiss, spec. Gewicht 1,019. Bei der chemischen Untersuchung lässt sich Blei nachweisen. Die quantitative Bestimmung ergibt

0,0519 Grm. Blei.

C. Die vier letzten Tage der Jodkalifütterung geben 290 C.-Ctm. Urin, frei von Eiweiss, spec. Gewicht 1,017. Die durch Schwefelwasserstoff hervorgebrachte schwarze Trübung ist nicht so intensiv wie in den beiden vorhergehenden Untersuchungen und die quantitative Bestimmung ergibt auch nur einen Bleigehalt von 0,0182 Grm. Blei. —

So hat die chemische Untersuchung des Urins der bleikranken Frau, wie des mit Blei vergifteten Hundes wohl klar und deutlich bewiesen, dass bei einer Bleivergiftung die Verabreichung von Jodkali ein sehr rationelles Mittel ist. Bei dem Hunde wurde durch Verabreichung von Jodkali die Ausscheidung des Bleis sehr erheblich vermehrt — die beiden ersten Untersuchungen während der Jodkalifütterung lassen beinahe viermal soviel Blei nachweisen, als die Untersuchungen vor der Jodkalifütterung —, bei der bleikranken Frau konnte Blei bei Verabreichung von Jodkali im Urin nachgegewiesen werden, nachdem eine Untersuchung vor Einverleibung von Jodkali im Urin nicht einmal Spuren von Blei nachweisen liess. In beiden Fällen verschwanden gleichzeitig mit vermehrter Ausscheidung des Urins die Symptome der Bleivergiftung. — Obgleich der Hund zehn Tage lang Jodkali bekommen hatte, meldete mir sechs Wochen nach der Jodkalifütterung der Diener des Laboratoriums, dass der kleine Hund, mit welchem ich damals experimentirt hätte, nicht fressen wolle und oft längere Zeit heule und umherlaufe; bis zu dieser Zeit ist er stets munter gewesen. Sehr empfehlen möchte ich Jodkali längere Zeit fortbrauchen zu lassen oder, da Jodkali meistens nach längerem Gebrauche einen schädlichen Einfluss auf den Organismus ausübt, das Medicament, falls Symptome solcher Art sich zeigen, auszusetzen, um dasselbe, wenn diese Symptome verschwunden sind oder auch nach noch längerer Zeit, wieder zu verabreichen. Das spätere Verhalten des Hundes liefert dafür einen Beweis.

Bei näherer Untersuchung zeigte es sich, dass die jetzige Krankheit des Hundes entschieden eine Folge der Bleivergiftung ist.

Es wurde daher dem Thiere wieder Jodkali gegeben. Acht Tage nach Verabreichung des Mittels war der Hund vollkommen gesund; der aufgefangene Urin enthielt quantitativ nicht bestimmbare Spuren von Blei; er war vor Verabreichung von Jodkali aufgefangen. Später ist der Hund stets gesund gewesen.

Der leichten Uebersicht wegen sind die Resultate, welche bei der Untersuchung des Urins des mit Blei vergifteten Hundes gewonnen sind in untenstehender Tabelle zusammengestellt; die letzte Columne enthält die Bleimenge, welche 100 C.-Ctm. Urin enthalten haben.

Zum Schlusse will ich den Gang des Experiments kurz wiederholen.

Der Hund erhält innerhalb 20 Tagen 6,0 Grm. Bleizucker, 0,3 Grm. pro die, 0,15 pro dosi. Vom 20—30. Tage Ruhe und Auffangen des Urins. Derselbe wird auf Blei von den ersten drei Tagen getrennt untersucht, von den zweiten drei Tagen, von den dritten vier Tagen.

Vom 30—40. Tage wird Jodkali gegeben 0,1 Grm. pro dosi, 0,2 Grm. pro die also im Ganzen 2,0 Grm. Während dieser Zeit wird der Urin aufgefangen und auf Blei untersucht und zwar der Urin von den ersten drei Tagen getrennt, von den zweiten drei Tagen und den dritten vier Tagen.

Tage nach der Bleifütterung.	Urinmenge.	Bleigehalt.	Demnach enthalten 100 C.-Ctm. Urin Blei
1— 3	280 C.-Ctm.	0,0116 Grm.	0,0041 Grm.
3— 6	300 „	0,0115 „	0,0038 „
6—10	380 „	0,0150 „	0,0039 „
Es wird Jodkali gegeben.			
10—13	480 C.-Ctm.	0,0646 Grm.	0,0134 Grm.
13—16	370 „	0,0519 „	0,0140 „
16—20	290 „	0,0182 „	0,0069 „

Auch an dieser Stelle sage ich Herrn Professor Dr. Naunyn für sein reges Interesse meinen besten Dank; die Publication dieser Arbeit wurde leider ohne meine Absicht verzögert, indem ich mir von einem meiner Patienten eine schwere Kopfrose acquirirte, welche mich Wochen lang ans Bett fesselte.

XV.

Aus dem pathologischen Laboratorium in Amsterdam.

Ueber den Einfluss von Nierenaffectionen auf die Bildung von Hippursäure.

Von

G. J. Jaarsveld und B. J. Stokvis.[1]

Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen gab die in so vielen Hinsichten höchst interessante Arbeit von Bunge und Schmiedeberg.[2] Aus derselben schien mit Bestimmtheit hervorzugehen, dass im Gegensatz mit älteren Vorstellungen der Ort der Hippursäurebildung — beim Hunde wenigstens — in die Niere verlegt werden muss. Obgleich sich die Verfasser über die Verhältnisse bei anderen Säugethieren und namentlich beim Menschen nicht aussprechen, so geht doch die Tendenz ihrer Arbeit offenbar dahin, diesen Satz zu verallgemeinern, und auch für andere Thiere und namentlich für den Menschen zutreffend zu erklären. Von diesem Standpunkt aus schien die Aufgabe recht aufmunternd, die Verhältnisse der Hippursäurebildung bei Kranken mit Nierenleiden einer genauen Prüfung zu unterwerfen, um so mehr als genaue Untersuchungen über diesen Gegenstand bei gesunden und kranken Menschen nur sehr dürftig vorhanden sind. Man gab sich im Allgemeinen damit zufrieden, nach der innerlichen Anwendung von Benzoesäure das Vorkommen von Hippursäure im Harn überhaupt constatirt zu haben, ohne sich eingehend um das quantitative Verhältniss der ausgeschiedenen Benzoesäure und Hippursäure zu kümmern. Es könnte dies um so weniger Wunder nehmen, als ja eigentlich eine fehlerfreie Methode zur quantitativen Bestimmung der Hippur- und Benzoesäure bis auf die Zeit ganz fehlte, wo Bunge

1) Nach der Dissertation des Dr. Jaarsveld, Over den invloed van nieraandoeningen op de voraming van hippuurzuur. Leiden 1879.

2) Ueber die Bildung der Hippursäure. Dies. Arch. Bd. VI. S. 233.

und Schmiedeberg die schon längst bekannte Eigenschaft der Benzoesäure, sich in flüchtigen und fetten Oelen zu lösen [1]) zur vollständigen Trennung der Hippur- und Benzoesäure benutzen lehrten. An der Hand dieser Methode stellten wir uns also die Aufgabe, zu untersuchen:

1. Ob der menschliche Organismus bei Nierenleiden mehr weniger das Vermögen eingebüsst hat, die eingeführte Benzoesäure als Hippursäure mit dem Harn auszuscheiden, und

2. Ob sich in dieser Beziehung zwischen den verschiedenen Formen von Nierenleiden Unterschiede vorfinden.

Sollte sich bei diesen Untersuchungen ein Einfluss von Nierenkrankheiten auf die Ausscheidung der Hippursäure wirklich herausstellen, so mussten wir uns weiter die Aufgabe stellen, experimentell zu prüfen, ob dieser Befund einer gehemmten oder verminderten Hippursäurebildung oder vielmehr anderen Umständen zugeschrieben werden müsste.

Bevor wir zu unseren eigentlichen Untersuchungen schritten, lag es uns ob, die Leistungsfähigkeit der Schmiedeberg'schen Methode speciell mit Bezug auf den Harn eigens zu prüfen. Wir setzten zu diesem Zwecke abgewogene Mengen Benzoe- und Hippursäure zu einem bestimmten Harnvolum und behandelten diese Flüssigkeit genau nach den von Bunge und Schmiedeberg gegebenen Vorschriften. Dabei erwies sich die Methode für die Bestimmung der Benzoesäure als eine ganz vortreffliche. Mit Bezug auf die Hippursäure war das Resultat aber weniger befriedigend. Nur geringe Bruchtheile (höchstens 20—30 pCt.) wurden wiedergefunden. Aber noch ein anderer Uebelstand kam dazu. Wenn wir nämlich denselben Harn in zwei Portionen theilten, und zu der einen Hippursäure setzten, die andere aber ohne jeden Zusatz untersuchten, so ergab sich bisweilen eine grössere Menge Hippursäure in der unvermischten als in der hippursäurehaltigen Portion. Statt vieler derartiger Bestimmungen folgen hier nur einige:

II. 100 C.-Ctm. Harn. Nichts zugesetzt. Gefunden 31 Mgrm. Hippursäure. Benzoesäure 0.

III. 100 C.-Ctm. desselben Harns. 200 Mgrm. Hippursäure zugesetzt. Gefunden 20 Mgrm. Hippursäure. Benzoesäure 0.

V. 150 C.-Ctm. Harn. 200 Mgrm. Hippursäure zugesetzt. Gefunden 41 Mgrm. Hippursäure. Benzoesäure 0.

---

1) Handwörterbuch der Chemie von Liebig und Poggendorff. 1857. S. 734.

VIII. 250 C.-Ctm. Harn. 200 Mgrm. Hippursäure zugesetzt. Gefunden 57 Mgrm. Hippursäure. Benzoesäure 0.

IX. 200 C.-Ctm. Harn. 200 Mgrm. Benzoësäure zugesetzt. Gefunden 165 Mgrm. Benzoesäure. Hippursäure Spuren.

Es ergibt sich aus diesen Zahlen, dass bei derselben Menge Hippursäure die wiedergefundene Menge um so grösser wird, je grössere Harnvolumina zur Anwendung kommen. Dieses Ergebniss zusammengehalten mit dem oben erwähnten Resultate gab der Vermuthung Raum, es möchte der als reine Hippursäure beobachtete Rückstand mit irgend einem normalen Harnbestandtheil verunreinigt sein. Diese Vermuthung ergab sich als eine richtige. Es gelang uns, aus der als reine Hippursäure betrachteten Masse durch Behandlung mit Salpetersäure recht deutliche Krystalle von salpetersaurem Harnstoff zu gewinnen. Wir wollen gleich hinzufügen, dass die durch Essigäther aufgenommene Harnstoffmenge um so geringer ausfällt, je reiner und absoluter der angewandte Alkohol ist, und dass in den oben genannten Versuchen nur ausnahmsweise ganz absoluter Alkohol in Anwendung kam. Jedoch auch bei Anwendung von absolutem Alkohol geht bisweilen eine respectiv nicht unerhebliche Menge Harnstoff in den Essigäther über; und wir mussten uns deshalb nach einer Methode umsehen, welche die Verunreinigung mit Harnstoff ganz ausschloss, und unter allen Umständen eine genaue Bestimmung der Hippursäure ermöglichte. Diese Methode lag auf der Hand. Die vortreffliche Löslichkeit der Benzoesäure in Petroleumäther, die absolute Unlöslichkeit des Harnstoffs und fast aller anderen Harnbestandtheile in diesem Menstruum mussten auf die Gedanken führen, die Hippursäure nicht als solche sondern als Benzoesäure zu bestimmen. Hat man sich in einem Gemisch von der Abwesenheit freier Benzoesäure überzeugt, und enthält dieses Gemisch Hippursäure neben anderen Stoffen, so kann man die Säure ausgezeichnet dadurch bestimmen, dass man sie in Benzoesäure zerlegt und die letzte wägt. Die gefundene Menge Benzoesäure erlaubt unter diesen Umständen einen vollkommen fehlerfreien Rückschluss auf die vorhanden gewesene Menge Hippursäure. Es kam also nur darauf an, in dem (hippursäurehaltigen und möglicherweise auch Harnstoff enthaltenden) Rückstande die Hippursäure ganz vollkommen in Benzoesäure zu zerlegen. Nach vielen vergeblichen Bemühungen, um diese Zerlegung durch starke Salzsäure zu Stande zu bringen, entschlossen wir uns, zu diesem Zwecke concentrirte Natronlösungen anzuwenden, wobei wir ganz vortreffliche Resultate erhielten.

Die von **Bunge** und **Schmiedeberg** vorgeschriebene Methode wurde jetzt auf folgende Weise abgeändert.

Der nach dem Verdampfen des essigsauren Aethers zurückbleibende Rückstand wird, nachdem er mit Petroleumäther vollständig erschöpft ist, in 10—20 C.-Ctm. starker Natronlösung gelöst, und damit während 1/4 bis 1/2 Stunde gekocht. Nach Abkühlung wird die Flüssigkeit mit so viel Salzsäure versetzt, dass sie eine deutliche saure Reaction zeigt und dann mit Petroleumäther geschüttelt, der Petroleumäther nach einiger Zeit in ein geräumiges Becherglas abgegossen und darin der freiwilligen Verdampfung überlassen. Der nach vollständiger Verdampfung zurückbleibende Rückstand besteht aus schönen Krystallen von vollkommen reiner Benzoesäure (da alle verunreinigende Stoffe durch das Kochen mit Natronlösung zerlegt und überdies in Petroleumäther unlöslich sind).

Auf diese Art und Weise gewannen wir zwei vollkommen und in jeder Hinsicht miteinander vergleichbare Grössen: 1. die Menge der im Harne anwesenden freien Benzoesäure und 2. diejenige der an Glycocoll gebundenen Benzoesäure i. e. der Hippursäure.

Wenn nun auch nach dieser Abänderung das Verfahren **Bunge's** und **Schmiedeberg's** sich als ein ganz vortreffliches erwies, so musste doch die lange Dauer desselben, welche bei mehreren zur selben Zeit anzustellenden Versuchen zu klinischen Zwecken sich besonders geltend machte, die Frage veranlassen, ob die vorbereitende Behandlung mit Alkohol u. s. w., welche bei der Untersuchung von Organen und des Blutes nicht entbehrt werden kann, auch beim Harn unumgänglich nothwendig ist. Da zeigte sich bald, dass die ältere **Liebig**'sche Methode, nach dem Schema **Bunge's** und **Schmiedeberg's** abgeändert, ebenso genaue Resultate gab; und während wir bei Untersuchungen von Organen nach wie vor die **Schmiedeberg**'sche Methode genau befolgten, verfuhren wir bei unseren verschiedenen Harnuntersuchungen folgendermaassen:

100 oder 200 C.-Ctm. Harn werden, im Falle sie nicht alkalisch sind, mit ein wenig Natriumcarbonat leicht alkalisch gemacht [1]) und zur Syrupdicke eingedampft. Diese Masse wird, nachdem sie vollständig abgekühlt ist, mit Salzsäure versetzt und 24 Stunden sich selbst überlassen. Dann wird sie mit Essigäther in einem Scheidetrichter öfters geschüttelt. Der meistens mehr weniger gefärbte Essigäther wird dann vorsichtig abgegossen und der freiwilligen Verdampfung überlassen. Der Rückstand wird mit Petroleumäther erschöpft — zur Bestimmung der freien Benzoesäure; das in Petroleumäther Unlösliche mit Natronlauge gekocht, mit Salzsäure versetzt und aufs neue mit Petroleumäther behandelt — zur Bestimmung der gebundenen Benzoesäure i. e. der Hippursäure.

---

1) Dass auch die alkalische Reaction nicht absolut nothwendig ist und dass man auch bei stark saurem Harn keine Zerlegung der Hippursäure beim Abdampfen zu befürchten hat, davon haben wir uns später öfters überzeugen können.

Dass diese Methode keine von der umständlicheren Schmiedeberg'schen Methode allzu abweichende Resultate gibt und auch bei eiweiss- und mucinhaltigem Harn ihre Anwendung findet, möge aus folgenden Versuchen hervorgehen:

III. 100 C.-Ctm. Harn, Zusatz von 100 Mgrm. Hippursäure.

Methode Bunge und Schmiedeberg:

Zurückgefundene Benzoesäure . = 0 Mgrm.
" Hippursäure . = 40 "

Methode Liebig:

Zurückgefundene Benzoesäure . = 0 "
" Hippursäure . = 41 "

IV. 100 C.-Ctm. Harn, in welchem
100 Mgrm. freier Benzoesäure und
97,7 " geb. Benzoesäure (i. e. Hippursäure)
also im Ganzen 197,7 Mgrm. zugesetzt sind.

Methode Bunge und Schmiedeberg:

Wiedergefunden im Ganzen . . . . . 111 Mgrm.
Davon freie Benzoesäure . . . . . 79 "
" gebundene (i. e. Hippursäure) . 32 "

Methode Liebig:

Wiedergefunden im Ganzen . . . . . 196 "
Davon freie Benzoesäure . . . . . 78 "
" gebundene Benzoes. (i e. Hippurs.) 118 "

V. 100 C.-Ctm. eiweiss- und mucinhaltiger Harn. Zusatz von 197,7 Mgrm. Benzoesäure im Ganzen.
Davon 100 Mgrm. freie Benzoesäure
" 97,7 " geb. Benzoesäure (i. e. Hippursäure).

Methode Bunge und Schmiedeberg:

Wiedergefunden im Ganzen . . . . . . 175 Mgrm.
Davon freie Benzoesäure. . . . . . 85 "
" gebundene Benzoesäure . . . . 90 "

Methode Liebig:

Wiedergefunden im Ganzen . . . . . 169 "
Davon freie Benzoesäure . . . . . 78 "
" gebundene Benzoesäure . . . . 91 "

Die von uns befolgte Methode leidet an zwei Uebelständen. Der eine besteht darin, dass bei der ersten Anwendung des Petroleumäthers immer auch etwas Farbstoff und namentlich Indigoblau in Lösung geht, und mit der freien Benzoesäure gewogen wird. Diese Menge ist aber — beim menschlichen Harn wenigstens — so winzig klein, dass sie ruhig vernachlässigt werden kann. Der zweite Uebelstand ist der, dass, wenn man das erste Mal mit Petroleumäther nicht gehörig erschöpft, eine nicht unbedeutende Menge freie Benzoesäure ungelöst zurückbleibt und dann später als gebundene

Benzoesäure berechnet wird. Unter diesen Umständen wird eine zu kleine Menge Benzoesäure, eine zu grosse Menge Hippursäure gefunden werden. Dieses war z. B. der Fall in Versuch IV. Dass man aber durch bessere Erschöpfung des Essigäther-Rückstandes mit Petroleum diesen Uebelstand vollkommen vermeiden kann, beweist zur Genüge Versuch V.

I.

Beobachtungen über den Benzoesäure- und Hippursäuregehalt des Harns nach der innerlichen Anwendung von Benzoesäure bei Kranken mit Nierenleiden.

In den nun folgenden Beobachtungen wurde die Benzoesäure entweder als solche oder als Natr. benzoic. dargereicht. Der 24-stündige Harn wurde so genau wie möglich gesammelt, und darin die Benzoe- und die Hippursäure nach den soeben beschriebenen Methoden bestimmt.

Unsere Beobachtungen zerfallen in drei Reihen: A. beim gesunden Individuum, B. bei zwei Kranken, deren Nieren und Leber intact waren, C. bei Kranken mit verschiedenen Formen von Nierenleiden. Wir lassen jetzt die verschiedenen Beobachtungen folgen, dabei so viel von der Krankengeschichte und eventuell von der Obduction aufnehmend, als zur Beurtheilung der Fälle uns unerlässlich schien.

A. Beobachtung beim gesunden Individuum.

I. Herr H. v. A., 24 Jahre alt, kräftiger gesunder junger Mann, nimmt an 5 verschiedenen Tagen resp. 400 Mgrm., 500 Mgrm. 1 und 2 Grm. Benzoesäure. Der Harn enthält nie eine Spur freier Benzoesäure; die Hippursäuremenge wird nicht bestimmt.

B. Beobachtungen bei Kranken mit gesunden Nieren und Leber.

II. *Peripherische Paralyse der unteren Extremitäten nach Typhus abdominalis.* 16jähriges jetzt gut genährtes Mädchen (vor 4 Monaten heftiger Abdominaltyphus, Paralyse der unteren Extremitäten ohne jede Störung der Sensibilität, elektr.-faradische Contractilität ganz aufgehoben, elektr.-galvanische erhöht — Entartungsreaction) nimmt am 9. April $1\frac{1}{2}$ Grm. Benzoesäure. Im vollkommen eiweissfreien Harn sind 994 Mgrm. Benzoesäure (60 pCt. der eingeführten Menge) im Ganzen enthalten; davon sind 345 Mgrm. als freie Benzoesäure, 546 als gebundene Benzoesäure (Hippursäure) vorhanden. Am 10. April werden wieder $1\frac{1}{2}$ Grm. Benzoesäure genommen. Im Harn werden im Ganzen 1,111 Mgrm. (74 pCt. der eingeführten Menge) zurückgefunden, davon sind 457 Mgrm. als freie Benzoesäure, 654 als gebundene (Hippursäure) vorhanden.

III. *Chronische hämorrhagische Pleuritis mit Stauungsharn.* Der 54 jährige heruntergekommene sehr cyanotische Patient (die Richtigkeit der Diagnose wird später durch die Obduction bestätigt) nimmt am 9. Mai 1,200 Mgrm. Benzoesäure. In dem hochgestellten, Spuren Eiweiss enthaltenden Harn werden im Ganzen 395 Mgrm. aromatische Säure (33 pCt. der eingeführten Menge) zurückgefunden in der Form von Hippursäure, freie Benzoesäure fehlt vollständig.

C. Beobachtungen bei Kranken mit Nierenleiden.

α. Fälle von Nierenschrumpfung.

IV. 59 jähriger Arbeiter mit Hypertrophie des l. Herzens, Atherom der Arterien, eiweisshaltigem (2,54 Grm. in 24 st.) Harn, in welchem keine organisirten Elemente aufgefunden werden können, Oedem der unteren Extremitäten und urämische Erscheinungen (Tod am 10. Febr. durch Urämie — Cheyne-Stokes-Phänomen — Section bestätigt die Diagnose), nimmt am 24. und 26. Januar, am 6., 7. und 8. Februar jedesmal 300 Mgrm. Benzoesäure. Im Harn sind nur am 24. Januar Spuren freier Benzoesäure enthalten. An allen anderen Tagen fehlt jede Spur freier Säure, und ist die ganze Menge aromatischer Säure als Hippursäure enthalten.

V. 54 jähriger Arbeiter mit Hypertrophie des linken Herzens, Atherom der Arterien, grossen Harnquantitäten, in welchen sich neben Eiweiss (0,745 Mgrm. in 24 Std.) sehr sparsame hyaline Cylinder vorfinden (der Kranke verlässt später in einem ziemlich befriedigenden Zustande das Spital) nimmt am 6. April 1 1/2 Grm. Benzoesäure. Im Harn sind 881,6 Mgrm. (58 pCt. der eingeführten Menge) ausschliesslich in der Form von Hippursäure enthalten. Freie Benzoesäure fehlt vollständig. Am 7. April werden wieder 1 1/2 Grm. Benzoësäure dargereicht. Im Harn sind 1,035 Grm. Benzoesäure (69 pCt. der eingeführten Menge) ausschliesslich als Hippursäure enthalten. Freie Benzoësäure fehlt wieder vollständig.

VI. 46 jähriger Handelsherr aus den besseren Ständen mit Hypertrophie des l. Ventrikels, nicht bedeutendem Atherom, urämischen Erscheinungen, Retinitis albuminurica und ziemlich bedeutendem Oedem (im Harn mässige Mengen Eiweiss, 2,45 Grm. in 24 Std., einzelne hyaline Cylinder) nimmt am 27. April 1,500 Mgrm. Benzoesäure. Der Harn enthält 133 Mgrm. Benzoesäure (9 pCt. der eingeführten Menge) und zwar ausschliesslich als Hippursäure. Freie Benzoesäure fehlt absolut. Am folgenden Tage werden wieder 1 1/2 Grm. Benzoesäure genommen. Der Harn enthält 1,788 Mgrm. (also 119 pCt. der eingeführten Säure) Benzoesäure ausschliesslich in der Form von Hippursäure. Von freier Benzoesäure wird auch jetzt wieder keine Spur gefunden.

β. Fälle von Amyloidentartung der Niere.

VII. 16 jähriges, sehr scrofulöses Mädchen mit chronischer Coxitis (Resection vor 2 Jahren, seit der Zeit fortwährende profuse Eiterung) mit etwas angeschwollener Leber und Milz, mit sehr leichtem, grünschillerndem, stark eiweisshaltigem (8,31 Mgrm. in 24 Std.) Harn nimmt am 13. April 1 1/2 Grm. Benzoesäure. Der Harn enthält 2848 Mgrm. Benzoe

säure (also 19 pCt. der eingeführten Menge) als Hippursäure, während freie Benzoesäure ganz fehlt. Am 14. April nach dem abermaligen Gebrauch von $1\frac{1}{2}$ Grm. Benzoesäure enthält der Harn 1284 Mgrm. dieser Säure (also 86 pCt. der eingeführten Menge), diesmal aber ausschliesslich in der Form von freier Benzoesäure. Gebundene Benzoe- i. e. Hippursäure fehlt jetzt vollständig.

VIII. 30jähriger Apotheker-Diener mit linksseitigem, vor 9 Jahren entstandenem Empyema necessitatis (an der linken stark eingesunkenen Thoraxhälfte zwei immerfort suppurirende Fistelgänge), mit Infiltration der r. Lungenspitze, mit vergrösserter Leber und Milz, mit sehr leichtem, stark eiweisshaltigem (5,85 Grm. in 24 Std.) Harn, in welchem keine Formelemente aufgefunden werden können (bei der einige Monate später stattgefundenen Obduction wird eine hufeisenförmige deutlich amyloidentartete Niere gefunden) nimmt am 12. April $1\frac{1}{2}$ Grm. Benzoesäure. Im Harn 660 Mgrm. (44 pCt. der eingeführten Menge) Benzoesäure in toto, von welcher 440 Mgrm. in der Form von freier Säure, 220 Mgrm. in der Form von gebundener Säure vorhanden sind. Am folgenden Tage wieder $1\frac{1}{2}$ Grm. Benzoesäure. Im Harn 675 Mgrm. Benzoesäure (45 pCt. der eingeführten Menge) ausschliesslich in der Form gebundener Säure. Am 14. April wieder $1\frac{1}{2}$ Grm. Benzoesäure. Der Harn enthält jetzt 1,026 Grm. Benzoesäure (60 pCt. der eingeführten Menge) diesmal ausschliesslich in der Form freier Benzoesäure. Jede Spur gebundener Säure i. e. Hippursäure fehlt vollständig.

γ. Fälle von parenchymatöser Nierenentzündung.

Acute parenchymatöse Nephritis.

IX. 44jähriger Arbeiter, früher vollkommen gesund, mit sehr umfangreichen, schnell enstandenen Oedemen, welche sich zuerst am Scrotum offenbarten, mit anfänglich sehr eingeschränkter Harnsecretion, mit dunkelrothem, Blut, Fibrin- und Epithelialcylinder enthaltendem Harn nimmt, nachdem die Oedeme fast vollständig verschwunden sind und seine Gesundheit sich bedeutend gebessert hat, am 9. Decbr. 1876 300 Mgrm. Benzoesäure. In dem noch massenhaft Eiweiss haltenden Harn werden 285 Mgrm. Benzoësäure (also 95 pCt. der eingeführten Menge) ausschliesslich in der Form freier Säure zurückgefunden. Gebundene Benzoesäure i. e. Hippursäure fehlt ganz und gar.

Chronische parenchymatöse Nephritis.

X. 18jähriger Kutscher, scrofulös, schon seit längerer Zeit leidend, mit allgemeinen Oedemen, viel Eiweiss (10,19 in 24 Std.) hyaline und granulirte Cylinder enthaltendem Harn (sonstige Organe normal) nimmt am 31. März $1\frac{1}{2}$ Grm. Benzoesäure. Der Harn enthält 770 Mgrm. (51 pCt. der eingeführten Menge) dieser Säure und zwar 547 Mgrm. freier, 223 Mgrm. gebundener Säure. Am 1. April noch einmal $1\frac{1}{2}$ Grm. Benzoesäure. Im Harn befinden sich 978 Mgrm. (65 pCt. der eingeführten Menge) Benzoesäure, von welcher 772 Mgrm. als freie, 206 Mgrm. als gebundene Säure (i. e. Hippursäure) vorhanden sind.

XI. 18jähriger Barbierlehrling, früher immer gesund, bekam vor einem Jahre nach einem Fall vom Baume Oedeme der unteren Extremi-

täten und Blutharnen. Patient, seit dieser Zeit leidend, mit Oedemen im Antlitz und an allen Extremitäten, entleert einen sehr stark eiweisshaltigen (18,68 Grm. in 24 Std.) Harn mit vielen hyalinen und granulirten Cylindern. Am 18. April 750 Mgrm. Benzoesäure. Im Harn 645 Mgrm. (86 pCt. der eingeführten Menge) ausschliesslich in der Form freier Benzoesäure. Am 19. April 1½ Grm. Benzoesäure. Im Harn 569 Mgrm. (38 pCt. der eingeführten Menge) wieder ausschliesslich in der Form freier Säure. Am 20. April noch einmal 1½ Grm. Benzoesäure. Im Harn wieder nur freie Säure und zwar 535 Mgrm. (also 36 pCt. der eingeführten Menge). Von gebundener Säure, i. e. Hippursäure, wurde auch nie eine Spur gefunden.

XII. Mann von mittlerem Alter, mit chronischer parenchymatöser Nephritis (die Nieren fanden sich, wie die Obduction später lehrte, zum Theil noch im Stadium der trüben Schwellung, hauptsächlich aber im Stadium der secundären Schrumpfung) nimmt am 28. April 1½ Grm. Benzoesäure. In dem mässig Eiweiss (4,28 in 24 Std.) enthaltenden Harn werden nur 2695 Mgrm. (also 18 pCt. der eingeführten Menge) zurückgefunden, fast ausschliesslich in der Form von freier Benzoesäure. Gebundene Benzoesäure (Hippursäure) ist vorhanden, obgleich nur spurweise. Am 3. Mai werden abermals 1½ Grm. Benzoesäure genommen. Der Harn enthält jetzt 1,185 Mgrm. Säure (79 pCt. der eingeführten Menge). Davon sind 790 Mgrm. als freie, 395 Mgrm. als gebundene (Hippursäure) Benzoesäure vorhanden.

Aus den vorliegenden Versuchen geht die Resorption der dargereichten Benzoesäure in allen Fällen zweifellos hervor. Die resorbirte und mit dem Harn ausgeschiedene Menge war, abgesehen von der Form, in welcher die Säure den Körper verliess, den ersten Tag des Gebrauchs geringer wie die folgenden Tage. In einigen Fällen (IX, 9. Decbr., XI, 18. April) wurden am ersten Tag 90 pCt., in anderen nur 10—20 pCt. (VI, 27. April, VII, 13. April, XII, 28. April), in den meisten Fällen ungefähr 50 pCt. der dargereichten Menge in dem Harn zurückgefunden. Wo schon am ersten Tage eine ziemlich vollständige Resorption stattfand, war die dargereichte Dosis eine relativ geringe (300—750 Mgrm.). Wo bei relativ grosser Dosis die am ersten Tage ausgeschiedene Menge eine geringe war, zeigte sich an den folgenden Tagen eine bedeutende Steigerung, welche in einem einzelnen Falle so stark hervortrat, dass die an diesem Tage ausgeschiedene Menge die eingeführte weit überstieg (VI, 27. April, 10 pCt., 28. April, 118 pCt.; VII, 13. April 19 pCt., 14. April, 85 pCt.). Auch da, wo bei relativ grösser Dosis am ersten Tage die ausgeschiedene Menge eine ziemlich genügende war, fand an den folgenden Tagen noch eine Steigerung statt (V, 6. April, 58 pCt.; 7. April 60 pCt. VIII, 12. April 44 pCt., 13. April 45 pCt., 14. April 68 pCt., X, 31. März, 51 pCt., 1. April 65 pCt.). Wir haben

deshalb in der später folgenden Tabelle zur besseren Uebersicht der im Ganzen resorbirten Menge die an aufeinander folgenden Tagen gebrauchte und ausgeschiedene Mengen Säure zusammen addirt. Aus dieser Tabelle kann man leicht berechnen, dass mit Ausnahme einiger Fälle, welche sich auf den ersten und einzigen Tag des Benzoesäuregebrauchs beziehen, immer 50—60 pCt. der eingeführten Säure wieder im Harn erscheint. Die Resorption war also eine genügende, obgleich sie nur ausnahmsweise eine vollständige war, und bot mit Bezug auf die einzelnen Fälle im Ganzen nur wenig Differenzen dar.

Es fragt sich hier, was ist aus der nicht wieder mit dem Harn ausgeschiedenen Säure geworden? Kam sie einfach nicht zur Resorption, und ward sie mit den Excrementen aus dem Körper entfernt, oder ging sie anderweitige Verbindungen ein? Durch die Untersuchungen Baumann's wissen wir, dass mehrere Körper der aromatischen Reihe sich mit Schwefelsäure verbinden, und als gepaarte (ätherschwefelsaure) Salze den Körper verlassen. Diese Bildung gepaarter schwefelsaurer Verbindungen bezieht sich aber hauptsächlich auf das Phenol und seine Homologen, viel weniger auf die aromatischen Oxysäuren. Für die Salicylsäure und die Paraoxybenzoesäure haben nun Baumann und Herter in ihren letzten Untersuchungen den Beweis geliefert, dass beim Menschen wenigstens die Menge der ätherschwefelsauren Verbindungen dadurch nicht vermehrt wird. Mit Bezug auf die Benzoesäure selbst sind im hiesigen Laboratorium Versuche beim Menschen angestellt, welche vollkommen mit diesen Ergebnissen im Einklang stehen, und durchaus keine Zunahme der gepaarten Schwefelsäureverbindungen nach dem Gebrauche von Benzoesäure nachweisen. Diese Versuche, welche später mehr in extenso mitgetheilt werden sollen, folgen hier in Kurzem:

Versuch I.

Normales Verhältniss der präformirten (A) zu der gepaarten (Aether-) Schwefelsäure (B) . . 100 : 19,6.
Nach Benzoesäure . . 100 : 16,4.

Versuch II.

Normales Verhältniss A : B 100 : 18,9.
Nach Benzoesäure . A : B 100 : 9,7.

Versuch III.

Normales Verhältniss A : B 100 : 16,2.
Nach Benzoesäure . A : B 100 : 16,8.

Vorläufig dürfen wir also ruhig schliessen, dass die nicht wieder im Harn zurückgefundene Menge nicht zur Resorption gelangt ist.

Wir lassen jetzt zur besseren Uebersicht der von uns gewon-

nenen Daten eine tabellarische Zusammenstellung unserer Beobachtungen folgen, in welcher die Fälle nach dem Eiweissgehalt des Harns geordnet worden sind, in welcher weiter die an aufeinander folgenden Tagen dargereichten und ausgeschiedenen Mengen Benzoesäure zusammen addirt sind, in welcher endlich das procentische Verhältniss der im Harn anwesenden freien Benzoesäure (A) zu der gebundenen Benzoesäure oder Hippursäure (B) berechnet worden ist:

	Eiweiss in 24 Stunden.	Eingeführte Menge Benzoesäure.	Ausgeschiedene Menge Benzoesäure in toto.	Ausgeschiedene Menge		Procent-Verhältniss A : B.
				freie Benzoesäure A.	gebundene Benzoesäure B.	
I Normal	0	0,400	—	0	—	0 : 100
"	0	0,800	—	0	—	0 : 100
"	0	1	—	0	—	0 : 100
"	0	2	—	0	—	0 : 100
II Peripher. Paral. .	0	3	2,005	0,805	1,200	41 : 59
III Stauungsharn. .	Spuren	1,200	0,395	0	0,395	0 : 100
V Nierenschrumpfg.	0,745	3	1,9166	0	1,9166	0 : 100
VI "	2,35	3	1,921	0	1,921	0 : 100
IV "	2,51	1,200	—	0	—	0 : 100
XII Parench. Nephrit.	4,28	1,500	0,2695	0,2695	Spuren	99 : Spuren
(3. Stadium) . .	"	1,500	1,185	0,790	0,395	66 : 34
VIII Amyloidniere . .	5,85	4,500	2,361	1,466	0,895	62 : 38
VII "	8,31	3	1,5688	1,284	0,2848	82 : 18
X Nephrit. parench. chronica. . . .	10,19	3	1,748	1,320	0,428	76 : 24
XI Nephrit. parench. chronica. . .	18,68	3,750	1,749	1,749	0	100 : 0
IX Nephrit. parench. acuta*.	*Sehr viel*	0,300	0,285	0,285	0	100 : 0

Aus dieser Tabelle und den mitgetheilten Beobachtungen ergibt sich:

1. dass bei dem von uns untersuchten normalen Menschen die innerlich genommene Benzoesäure ganz vollkommen in gebundener Form, d. h. als Hippursäure ausgeschieden ward.

2. dass bei einer Kranken, bei welcher Leber- und Nierenleiden vollkommen ausgeschlossen werden konnten (peripherische Paralyse) ein Theil der genossenen Säure nichtsdestoweniger unverändert in den Harn überging. Es übertraf aber die Menge der in gebundener Form ausgeschiedenen Säure diejenige der unveränderten um ein beträchtliches.

3. dass in einem Fall von Stauungsharn und in drei Fällen von Nierenschrumpfung die Verhältnisse der Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss den normalen ganz gleich waren.

4. dass in zwei Fällen von Nierenamyloid jedesmal an einem Tage die Verhältnisse ganz normale waren, dass aber an anderen Tagen der grössere Theil der genossenen Benzoesäure unverändert mit dem Harn ward ausgeschieden.

5. dass in vier Fällen von parenchymatöser Nierenentzündung das Verhalten der Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss niemals ein normales war. Die genossene Säure ward entweder vollständig, oder zum grössten Theil im Harn unverändert zurückgefunden. Die Hippursäureausscheidung war also bedeutend beeinträchtigt, oder — und dies war der Fall bei einem Kranken mit acuter Nierenentzündung und bei einem anderen mit sehr vorgeschrittener chronischer Nierenentzündung — sie war ganz vollständig aufgehoben.

6. dass — im grossen und ganzen — bei Nierenaffectionen mit dem Steigen des Eiweissgehalts des Harns die Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss mehr und mehr abnimmt.

Die mitgetheilten Resultate berechtigen zu der folgenden Schlussfolgerung:

Das Vermögen des menschlichen Organismus, die genossene Benzoesäure als Hippursäure auszuscheiden, ist bei Nierenaffectionen beeinträchtigt oder aufgehoben. In dieser Hinsicht ergibt sich ein Unterschied zwischen parenchymatöser Nephritis, bei welcher die Hippursäureausscheidung am meisten, Amyloidniere, bei welcher sie weniger, und Nierenschrumpfung, bei welcher sie gar nicht beeinträchtigt scheint.

Wenn auch die Zahl unserer Beobachtungen eine zu geringe ist, um einen weiter gehenden Schluss zu gestatten, so scheinen doch die vorliegenden Untersuchungen eine recht willkommene Bestätigung der früher von Meissner, später von Schmiedeberg und seinen Schülern vertheidigten Meinung zu bringen, dass der Ort der Hippursäurebildung in die Niere verlegt werden muss. Die letzteren Forscher betrachten die Hippursäurebildung als eine Function der lebenden unversehrten Niere. Und nun ergibt sich bei unseren Untersuchungen die Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss um so mehr beeinträchtigt, je mehr das Nierenparenchym selbst direct afficirt ist. In denjenigen Fällen dagegen, wo durch die bedeutende Bindegewebswucherung das Nierenparenchym nur indirect leidet, bleibt die Hippursäureausscheidung eine normale, um endlich auch in einer anderen Reihe von Fällen eine bedeutende Einschränkung zu zeigen, wo zwar die Blutgefässe den Hauptsitz der pathologisch-anatomischen Störung abgeben, die Ent-

artung sich aber oft auch auf das eigentliche Nierenparenchym ausbreitet. Berechtigen nicht alle diese Thatsachen zu der Aussage, dass die abnorme Hippursäureausscheidung bei Nierenaffectionen einer unvollkommenen oder ganz aufgehobenen Bildung dieser Substanz in den Nieren zugeschrieben werden muss, und weisen sie nicht mit Entschiedenheit auf den Glomerulus und die Epithelzellen der Harnkanälchen als den eigentlichen Ort der Hippursäurebildung hin?

Indessen hüte man sich vor voreiligen Schlüssen. In unserer zweiten Beobachtung findet sich eine beeinträchtigte Hippursäureausscheidung bei vollkommen intacten Nieren. Es muss dort also die Hippursäurebildung in anderen Organen oder auf anderer Weise gestört gewesen sein. Ueberhaupt sind aber klinische Beobachtungen zu complicirt, um Fragen, wie die vorliegende, endgiltig zu entscheiden. Wenn es auch ganz natürlich ist, die abnormen Verhältnisse der Hippursäureausscheidung bei Nierenaffectionen auf eine gehemmte Bildung dieser Substanz in den Nieren zurückzuführen, so kann und darf doch nur das Experiment über die Richtigkeit dieser Deutung entscheiden. Es können doch vielleicht ganz andere Umstände für das abnorme Verhältniss verantwortlich gestellt werden müssen.

Zwar können wir einen Umstand, welcher nicht in den Nieren gesucht werden kann, direct ausschliessen. Bunge und Schmiedeberg sahen die Bildung von Hippursäure in der Niere nur unter Vermittlung des Blutes stattfinden. Wurde an Stelle des Blutes Serum oder Kochsalzlösung verwendet, so blieb die Hippursäurebildung aus. Ob nun die rothen Blutkörperchen nur als Sauerstoffträger in diesem Falle functioniren, muss man dahingestellt lassen; dass sie sich aber an dem Process der Hippursäurebildung in der Niere sehr wirksam betheiligen, steht vollkommen fest. Es lässt sich nun in den meisten von uns beobachteten Fällen eine Abänderung der normalen Blutbeschaffenheit, welche sich als Hydrämie und Cyanose — im Ganzen also als eine Abnahme des Gehalts an Blutkörperchen und Sauerstoff — kund gab, nicht ableugnen. Dass aber von dieser Blutmischung an und für sich die Beeinträchtigung der Hippursäureausscheidung nicht abhängig gemacht werden kann, ergibt sich mit Bestimmtheit aus Beobachtung III und VI. In keiner dieser beiden Beobachtungen bot die Hippursäureausscheidung irgend welche Störung dar, obgleich in Fall III die Cyanose, in Fall VI die Hydrämie — insoweit man wenigstens auf letztere aus den vorhandenen Oedemen schliessen kann — eine ziemlich hochgradige war.

Wenn nun auch dieses Moment direct ausgeschlossen werden

kann, so folgt daraus keineswegs, dass die Deutung, es hänge die Störung der Hippursäureausscheidung bei Nierenleiden ausschliesslich von einer gestörten Bildung dieser Substanz in der Niere ab, die einzig mögliche sei. Die Frage, ob diese Deutung die richtige ist, kann nur durch das Experiment beantwortet werden.

II.

Ueber den Ort der Hippursäurebildung im thierischen Organismus.

Bunge und Schmiedeberg stützen ihre Ansichten über die Bedeutung der Niere als Bildungsort der Hippursäure hauptsächlich auf Versuche mit überlebenden Organen. Hoffmann bestätigte später die Richtigkeit dieser Anschauung, insofern als er in überlebenden mit CO oder Chinin vergifteten Nieren die Hippursäurebildung vermisste. Es kam uns darauf an, die Richtigkeit dieser Anschauungen am lebenden Thiere zu prüfen. Wir entschlossen uns deshalb in erster Linie einige Versuche über die Hippursäurebildung beim lebenden Thiere mit künstlich erkrankten Nieren anzustellen. Aeusserer Umstände halber gebrauchten wir für diese und für andere experimentelle Zwecke ausschliesslich Kaninchen. Wie aber bei gesunden Thieren eine Störung der Nierenaffection hervorzurufen, ohne dem Gesammtorganismus nicht zu viel zu schaden? Gifte, wie CO, Chinin, Cantharidin konnten uns selbstverständlich nicht dienen. Nach einiger Ueberlegung schien uns die von Luchsinger entdeckte und nach ihm von mehreren Forschern constatirte Hämoglobinurie nach subcutaner Glycerininjection am meisten zu unseren Zwecken geeignet. Es hat doch Ponfick gezeigt, dass nach Transfusionshämoglobinurie pathologisch-anatomische Veränderungen der Nieren beobachtet werden, welche sich als Schwellung des ganzen Organs und als Verstopfung der gewundenen und geraden Harnkanälchen mit soliden roth gefärbten Pfröpfen kund geben, und wir konnten mit Recht dieselben pathologisch-anatomischen Veränderungen nach subcutanen Glycerininjectionen erwarten. Die Erfolge entsprachen unseren Erwartungen und wir untersuchten also in den folgenden Versuchen bei demselben Thiere einmal die Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss in normalen Umständen und das andere Mal nach stattgefundener Glycerininjection und erfolgter Hämoglobinurie.

I. Kaninchen A, 1750 Grm. 18. Febr. 200 Mgrm. Benzoesäure in den Magen. Im Harne 39 Mgrm. freie Benzoesäure. Hippursäure anwesend, nicht bestimmt. 22. Febr. Subcutane Injection von 25 C.-Ctm. Glycerin (50 pCt.). Danach 200 Mgrm. Benzoesäure in den Magen. Im blutkörperchenfreien, viel Hämoglobin und einzelne schmale Cylinder

enthaltenden Harn 46 Mgrm. freie Benzoesäure. Hippursäure anwesend nicht bestimmt.

II. Kaninchen C. 27. März. 500 Mgrm. Benzoesäure in den Magen. Im Harn 16 Mgrm. Benzoesäure. Hippursäure anwesend, nicht bestimmt. 31. März Injection von 30 C.-Ctm. Glycerin (50 pCt.); danach 600 Mgrm. Benzoësäure in den Magen. Im hämoglobinreichen Harn, welcher sehr viel granulirte Cylinder enthält, .

freie Benzoesäure . . 130 Mgrm.
gebundene Benzoesäure 98 „

III. Kaninchen D. 27. März 500 Mgrm. Benzoesäure in den Magen. Im Harn freie und gebundene Benzoesäure, die erste aber nur spurenweise. Bestimmung misslingt. 1. April subcutane Injection von 40 C.-Ctm. Glycerin (50 pCt.). Danach 600 Mgrm. Benzoësäure in den Magen. Thier stirbt nach 12 Stunden. In dem sehr hämoglobinreichen, wenig Cylinder enthaltenden, sparsam entleerten Harn 95 Mgrm. freie Benzoesäure. Gebundene Benzoesäure i. e. Hippursäure fehlt ganz und gar.

IV. Kaninchen E, 1550 Grm. 7. Mai 1 Grm. Benzoesäure in den Magen. Im Harn keine freie Benzoesäure, sondern 50 Mgrm. gebundene i. e. Hippursäure. 11. Mai subcutane Injection von 25 C.-Ctm. Glycerin (50 pCt.). Danach in den Magen 1 Grm. Benzoesäure. Im Harn, welcher neben einzelnen Krystallen von hippursaurem Kalk, mehrere lange gewundene gelb gefärbte Cylinder, an welchen weder Kern, weder Zellen, weder eine umhüllende Membran zu finden sind, und daneben einzelne sehr dunkel gefärbte breite kurze kolbige Cylinder enthält, finden sich:

174 Mgrm. freie Benzoesäure und
230 Mgrm. gebundene Benzoesäure (Hippursäure).

Das Resultat dieser Versuche steht mit den Schmiedeberg'schen Ergebnissen im besten Einklang. Die Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss stockt gänzlich oder wird beträchtlich beschränkt bei der durch subcutane Glycerininjection hervorgerufenen Hämoglobinurie und der mit letzterer einhergehenden Nierenaffection (Versuch III und IV).

Nur in einer Hinsicht gewährten uns diese Versuche eine Enttäuschung. Wir hatten nämlich beim normalen Kaninchen ebensowenig wie beim normalen Menschen freie Benzoesäure im Harn nach Benzoesäuregenuss erwartet und dennoch fehlte nur in einem einzigen Falle (IV) die freie Säure vollständig, während sie in allen anderen Fällen und auch noch in einem hier nicht mitgetheilten Versuche meistens in ganz gut wägbaren Mengen vorhanden war. Wir kommen später auf diesen Gegenstand zurück, wollen hier aber sogleich bemerken, dass dieser Befund uns zu neuen Versuchen aufmunterte, welche uns ausserdem deshalb unentbehrlich schienen, weil ja bei

der subcutanen Glycerininjection noch andere Momente wie die Nierenaffection die Hippursäureausscheidung beeinflusst haben könnten. Wir nahmen deshalb, im Anschluss an den früher schon mehrfach und dann auch theilweise von Bunge und Schmiedeberg betretenen Weg, einige Untersuchungen vor über den Benzoesäure- und Hippursäuregehalt des Blutes nach Unterbindung der Ureteren und nach Nierenexstirpation.

VI. Kaninchen, 2050 Grm. Ureterenunterbindung. Einspritzung in den Magen von 1 Grm. Benzoesäure. Tod innerhalb drei Tagen.

Im Blute und in der im Pelvis renum angesammelten Flüssigkeit weder Benzoesäure, weder Hippursäure. Das Transsudat aus Pleura, Peritoneum und Pericardium enthält deutliche Spuren von gebundener Benzoesäure (Hippursäure), keine Spur freier Benzoesäure.

VII. Kaninchen, 2150 Grm. Exstirpation der rechten Niere, zeitliche Unterbindung (während 1 Stunde 20 Min.) des Hilus der linken. Injection von 1 Grm. Benzoesäure in den Magen. Tod in 22 Stunden. In der linken Niere bedeutende venöse Stauung mit zahlreichen kleinen und einem recht grossen hämorrhagischen Infarkt. Vergeblich werden das Blut und der stark blutige Harn auf Benzoesäure und Hippursäure untersucht.

VIII. Kaninchen, 1500 Grm. Exstirpation beider Nieren. Einspritzung von 1,4 Grm. Benzoesäure in den Magen. Tod durch Verblutung nach 5 Stunden. Im Blut ist freie Benzoesäure, obgleich in sehr geringen Mengen deutlich nachzuweisen. Von gebundener Benzoesäure keine Spur.

IX. Kaninchen, 1800 Grm. Nierenexstirpation. Einspritzung in den Magen von 1 Grm. Benzoesäure. Tod durch Verblutung nach 4½ Stunden.

Im Blute ist weder freie Benzoesäure, noch gebundene (Hippursäure) aufzufinden.

X. Kaninchen, 1950 Grm. Ureterenunterbindung. 1,3 Grm. Benzoesäure in den Magen. Tod durch Verblutung nach 4½ Stunden.

Im Blute weder freie, noch gebundene Benzoesäure. Dagegen enthält die Flüssigkeit, welche sich im Nierenbecken angesammelt hat, eine deutliche Menge (6 Mgrm.) gebundener Benzoësäure (Hippursäure) ohne jede Spur freier Säure.

Von den fünf Versuchen wird also nur in drei die genossene Benzoësäure in den Körperflüssigkeiten wiedergefunden. In zwei dieser Versuche finden wir gebundene Benzoesäure i. e. Hippursäure und dieser Versuch bezieht sich auf Ureterenunterbindung; in dem dritten fehlt die gebundene Benzoesäure ganz und gar, das Blut enthält nur freie Benzoësäure und dieser Versuch bezieht sich eben auf vollständige Nierenexstirpation (VIII). Bei anfänglich ungestörter

später vielleicht mehr weniger beeinträchtigter Nierenfunction (Ureterenunterbindung) bleibt also die Hippursäurebildung bestehen; bei vollkommener Aufhebung der Nierenfunction (Nierenexstirpation) bleibt sie aus; es muss also der Ort der Hippursäurebildung in die Niere verlegt werden und es bringen also auch diese Versuche wieder eine vollkommene Bestätigung der Schmiedeberg'schen Ansichten.

Wenn dem so ist, so kann es bei dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse nur eine Erklärung geben für die oben erwähnte Thatsache, dass bei gesunden Kaninchen, mit intacten Nieren, die freie Benzoesäure nur ausnahmsweise nach dem Einverleiben dieser Substanz in den Harn ganz fehlt. Wir müssen uns dann denken, dass in dem Augenblick der Einverleibung der Benzoesäure keine genügende Menge Glycocoll im Organismus vorhanden war, um sie vollkommen zu binden. Nach unseren jetzigen Vorstellungen stammt das im Körper disponible Glycocoll ausschliesslich aus der Leber. Und die von Kühne und Hallwachs hervorgehobene Bedeutung der Leber für die Hippursäurebildung wird dann auch von Bunge und Schmiedeberg nicht so aufgefasst, als sollte dieses Organ den Ort für die Hippursäurebildung abgeben, sondern als sollte es das Material liefern, womit sich die vorhandene Benzoesäure in der Niere zu Hippursäure paaren könne. Nun ist a priori nicht abzuleugnen, dass die Menge des in der Leber gebildeten Glycocolls eine wechselnde sein muss, und dass also in einer gegebenen Zeiteinheit die disponible Menge ungenügend sein kann, um die ganze Menge der eingeführten Säure zu binden. Die Richtigkeit der Schmiedeberg-schen Ansicht wird also u. A. dadurch geprüft werden können, dass man beim lebenden Thiere mit intacten Nieren bei der Einführung einer gewissen Menge Benzoesäure zu gleicher Zeit für die Einverleibung einer äquivalenten Menge Glycocoll sorgt. Unter diesen Umständen darf, vorausgesetzt dass die Schmiedeberg'sche Ansicht richtig ist, auch nicht eine Spur von Benzoesäure in dem Harn erscheinen. Dass dies nun nicht der Fall ist, zeigt unter Anderem folgender Versuch.[1])

XI. Kaninchen, 1500 Grm. Einspritzung von 1 Grm. Benzoesäure in den Magen am 26. April. **Im Harn keine Spur freier Säure.**

---

1) Ausser diesen Versuchen haben wir noch einige angestellt, in welchen wir nephrotomirten Kaninchen oder solchen, bei welchen die Ureteren unterbunden waren, Benzoesäure und Glycocoll zu gleicher Zeit in das Blut spritzten, und dann nach einigen Stunden das Blut untersuchten. Höchst wahrscheinlich war die eingeführte Menge zu gering, um wiedergefunden werden zu können. Es gaben wenigstens alle Versuche, welche hier nur beiläufig erwähnt werden, negative Resultate.

sondern 49 Mgrm. gebundener Benzoesäure (Hippursäure). Am 1. Mai Injection in die Vena jugul. dextr. von 400 Mgrm. Benzoesäure und 400 Mgrm. Glycocoll. Im Harn sind 205 Mgrm. Benzoesäure enthalten. Darunter finden sich 123 Mgrm. in der Form freier Säure, 82 Mgrm. in der Form gebundener Säure (Hippursäure).

Ungeachtet einer mehr wie genügenden Menge Glycocolls wird also in diesem Versuch der grösste Theil der direct in das Blut injicirten Benzoesäure als freie Säure mit dem Harn ausgeschieden. Und dennoch ward bei demselben Thiere einige Tage zuvor jede Spur freier Säure im Harn vermisst, als eine grössere Menge Benzoësäure eingeführt, und für eine genügende Menge Glykokoll durchaus nicht gesorgt war.

Es steht dieser Versuch nicht vereinzelt da. Durch Bunge und Schmiedeberg wird ein gleichwerthiger Versuch mitgetheilt, in welchem nach Einspritzung von Benzoesäure und einer äquivalenten Menge Glycocolls direct in das Blut, der Harn dennoch fast die Hälfte der eingespritzten Säure im freien Zustande enthielt.[1]) Weder diese Forscher, noch Hoffmann, welcher denselben Versuch erwähnt, haben ihm aber die Bedeutung beigelegt, welche ihm nach unserem Dafürhalten zweifellos zukommt, und welche darin besteht, dass er der Ansicht direct widerspricht, es solle die Hippursäurebildung ausschliesslich in den Nieren zu Stande kommen.

An dieser Stelle scheint es uns nicht unpassend, darauf aufmerksam zu machen, dass die Darstellung der Niere als des ausschliesslichen Ortes der Hippursäurebildung im Organismus durch die Versuche und Versuchsmethoden von Bunge und Schmiedeberg nicht vollkommen gerechtfertigt wird.[2]) Nach unseren früheren Auseinandersetzungen ist ja erstens einmal ihre Methode der Gewinnung der Hippursäure nicht ganz vorwurfsfrei. Sie schliesst

1) l. c. S. 248.

2) Wir wollen hier nicht unerwähnt lassen, dass in der Arbeit von Bunge und Schmiedeberg nirgendwo ganz ausdrücklich die Niere als der ausschliessliche Ort der Hippursäurebildung bezeichnet wird. Die Tendenz ihrer Arbeit geht aber offenbar dahin. Wenn sie sich (S. 243) die Hippursäurebildung beim Frosch als nicht ausschliesslich von der Niere abhängig vorstellen, nachher den Ort dieses Processes beim Hunde in die Niere verlegen, und im Anschluss daran jetzt für den Frosch nur noch die Schweissdrüsen als mögliche Bildungsstätte erwähnen, wenn später Hoffmann den Beweis zu liefern sucht, dass die Schweissdrüsen beim Menschen wenigstens nicht als Bildungsort gelten können, so ist offenbar ihr Augenmerk darauf gerichtet, die Niere als alleinige Bildungsstätte im Organismus darzuthun. Dass auch andere Forscher ihre Arbeit in diesem Licht besehen, geht u. A. hervor aus den Untersuchungen Gusserow's (Archiv für

nämlich die Verunreinigung mit Harnstoff keineswegs vollkommen aus und wenn nun auch dieser Fehler bei normalem Blute ein verschwindend kleiner ist, so kann er doch als ein ziemlich beträchtlicher gelten, sobald der Harnstoffgehalt des Bluts durch Exstirpation der Nieren oder durch Ureterenunterbindung vergrössert wird, oder sobald durch die überlebende noch immer harnstoffhaltige Niere Blut wiederholt durchgeleitet wird.

Aber wenn wir auch die Gewinnungsmethode der Hippursäure als vollkommen fehlerfrei betrachten wollen, so können die verschiedenen von Bunge und Schmiedeberg angestellten Versuche im besten Falle nur beweisen, dass die Hippursäure nicht im Blute sondern in den Nieren gebildet wird. Dass der Ort der Hippursäurebildung mit Ausschliessung aller anderen Organe in die Niere verlegt werden muss, können sie nie und nimmer mehr beweisen. Es werden doch in allen ihren Versuchen, sei es dass sie bei lebenden Thieren, sei es dass sie mit überlebenden Organen angestellt worden sind, alle anderen Organe ausser der Niere absichtlich vollkommen ausgeschlossen. Die Frage, ob neben den Nieren noch anderen Organen das Vermögen der Hippursäurebildung zukommt, kann also auf diese Weise nie erledigt werden.

Es folgt nun aus Versuch XI direct, dass ausser den Nieren auch Leber und Darmkanal ein Antheil an der Hippursäurebildung zukommt. Dieser Versuch ist ein vollkommenes Seitenstück zu den früheren Experimenten von Kühne und Hallwachs. Bei Einspritzung in den Magen, bei Mitwirkung also von Leber und Darm vollkommene Paarung der Benzoesäure an Glycocoll, bei Einspritzung in das Blut, bei Ausschliessung von Leber und Darm also, sehr unvollkommene Bildung der Hippursäure — so lauteten die Versuche dieser Forscher, so lauten auch unsere Resultate, welche im gewissen Sinne noch mehr beweisend sind, weil die im Organismus vorhandene Menge Glycocoll hier jedenfalls zur vollständigen Paarung der Benzoesäure genügt hatte.

Kühne und Hallwachs haben aus ihren Versuchen gefolgert, dass die Hippursäure in der Leber und nicht in dem Darm gebildet wird. Die Hippursäurebildung blieb ungestört nach Unterbindung des Ductus choledochus, d. h. also unter Umständen, wobei kein Glycocoll im Darm anwesend gedacht wird. Hieraus ergibt sich, dass

Gynäk. XIII. S. 56), welcher aus dem Vorhandensein von Hippursäure im Fruchtwasser und im Harn des Fötus den vielleicht etwas voreiligen Schluss zieht, das Fruchtwasser sei kein Transsudat und die Niere des Fötus functionire wie die Niere des Geborenen (Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1878. S. 573).

auch ausserhalb des Darms in casu also in der Leber Hippursäure gebildet werden kann. Ob aber der Darm selbst als eine Stelle für die Hippursäurebildung betrachtet werden muss, darüber können nur directe Versuche entscheiden. Ein paar dieser Versuche folgen hier:

XV. Kaninchen (Versuch IX). Nierenexstirpation. 1 Grm. Benzoesäure in den Magen. Der Inhalt des Magens und Dünndarms wird genau nach der Methode von Bunge und Schmiedeberg mit der von uns getroffenen Abänderung untersucht. Es finden sich in diesem Inhalt

114 Mgrm. freie Benzoesäure,
82 Mgrm. gebundene Benzoesäure (**Hippursäure**).

XVI. Normales Kaninchen. Einspritzung in den Magen von $1^1/_2$ Grm. Benzoesäure. Tod durch Verblutung nach $5^1/_2$ Stunden. Es werden gefunden:

	freie Benzoes.	geb. Benzoes. (Hippursäure).
im **Blut**	135 Mgrm.	0
im Harn	16 Mgrm.	Spuren.
im **Magen** und **Dünndarm** . . .	115 Mgrm.	58 Mgrm.
im Dickdarm	0	0

Dass also, beim Kaninchen wenigstens, der Darm und namentlich der Dünndarm eine Bildungsstätte für die Hippursäure abgibt, ist ganz ausser Frage. Diese Thatsache blieb deshalb so lange unbekannt, weil man, so weit uns wenigstens bekannt ist, sich nie der Mühe unterzog, den Darminhalt direct zu untersuchen.

Wir können nach alledem den beschränkten Standpunkt nicht behaupten, es sei der Ort der Hippursäurebildung ausschliesslich in die Niere zu verlegen. Auch Leber und Dünndarm müssen als solche Bildungsstätten gelten, und es ist a priori durchaus nicht unwahrscheinlich, dass die Eigenschaft Hippursäure aus Benzoesäure und Glycocoll zu bilden noch anderen Organen des Thierkörpers, ja vielleicht dem lebenden Protoplasma im Allgemeinen zukommt. Untersuchungen mit sogenannten überlebenden Organen nach der Methode von Bunge und Schmiedeberg, welche hierüber sehr leicht Aufschluss werden geben können, lagen nicht auf unserem Weg. Wir gaben uns zufrieden mit dem einfachen Schlussresultat, *dass die Bildung der Hippursäure an mehr wie einer Stelle im Thierkörper zu Stande kommen kann und zwar in der Niere in der Leber und im Darmkanal.*

Wenn aber dieser Schluss das richtige Sachverhältniss ausdrückt, was bedeuten dann unsere klinischen Beobachtungen, unsere Versuche mit Hämoglobinurie und Nierenexstirpation? Wenn nächst und neben den Nieren noch andere Organe die Hippursäurebildung be-

sorgen, weshalb ergibt sich dann die Hippursäureausscheidung in allen diesen Fällen so beeinträchtigt? Findet vielleicht im thierischen Organismus unter besonderen Umständen neben der Bildung von Hippursäure auch eine Zerlegung dieser Substanz in ihre beiden Componenten statt? Und ergibt sich dadurch vielleicht die von uns und allen früheren Forschern gemachte stillschweigende Annahme, dass wir in der Hippursäureausscheidung einen Maassstab für die Hippursäurebildung vor uns haben, als eine irrige? Im folgenden Kapitel werden wir eine Beantwortung dieser Frage versuchen.

III.

Ueber die Zerlegung der Hippursäure im thierischen Organismus.

Wenn wir bedenken, wie vielfach beim thierischen Stoffwechsel hydrosynthetische Processe neben hydrolytischen verlaufen, so ist es von vorne herein durchaus nicht unwahrscheinlich, dass mit der Bildung der Hippursäure zu gleicher Zeit eine Zerlegung dieser Substanz in ihre beide Componenten einhergeht. Wenn das Eiweissmolecül zu Pepton, das Pepton wieder zu Eiweiss, die Stärke zum Zucker und der Zucker wieder zur Stärke (Glykogen) wird, weshalb sollte dann auch nicht die hydrosynthetisch zusammengebrachte Hippursäure sich wieder mit Verlust eines HO-Molecüls in Benzoesäure und Glycocoll zerlegen können?

Neben diesen allgemeinen Betrachtungen lassen sich noch bestimmte Wahrscheinlichkeitsgründe für diese Zerlegung vorführen. So erschien öfters bei unseren Kranken mit Nierenleiden freie Benzoesäure in dem Harn nach dem innerlichen Gebrauch des sehr viel Chinasäure enthaltenden alkoholischen Extractes der Java-China. Aus den Untersuchungen Lautemann's wissen wir, dass die in den Körper eingeführte Chinasäure in Hippursäure umgewandelt wird. Geschieht diese Umwandlung mit einem Schlag — was nicht unmöglich ist — so kann das Auftreten freier Benzoesäure im Harn nach Chinasäure-Genuss nur durch eine Zerlegung der betreffenden Säure erklärt werden. Es ist indessen auch möglich, dass das Chinasäure-Molecül erst in Benzoesäure verändert wird und als solche einige Zeit im Körper verweilt, bevor die Paarung mit Glycocoll stattfindet und in diesem Fall ist das Vorkommen freier Benzoesäure durchaus nichts Befremdendes.

Einen viel triftigeren Wahrscheinlichkeitsgrund liefern uns aber einzelne der oben erwähnten Versuche bei Kaninchen. Werden ganz normale Kaninchen mit Benzoesäure gefüttert, so fehlt die freie Ben-

zoesäure nur ausnahmsweise in dem Harn. In der Mehrheit der Fälle findet sich neben der Hippursäure auch freie Benzoesäure. Diese Thatsache stimmt vollkommen zu den von Henneberg und Stohmann mitgetheilten Beobachtungen. Diese Forscher sahen nur dann beim Pflanzenfresser die eingeführte Benzoesäure vollkommen als Hippursäure ausgeschieden, wenn die Diät eine solche war, dass der Harn schon von vorneherein Hippursäure enthielt. Wenn nun beim gesunden Thiere in mehreren Organen Gelegenheit zur Hippursäurebildung gegeben ist, so sind diese Ergebnisse nur verständlich unter der Annahme, dass die einmal gebildete Hippursäure wieder der Zerlegung anheimfällt.

Einen ebenso triftigen Grund gewährt uns die Auffindung der Hippursäurebildung im Dünndarm beim Kaninchen zusammengehalten mit dem in einzelnen Fällen recht deutlich constatirten vollständigen Fehlen dieser Säure im Blut nach der innerlichen Anwendung von Benzoesäure. Dieses Fehlen ist nur verständlich, wenn auf dem Wege von Darm zum Blute eine Zerlegung der Hippursäure stattgefunden hat.

Wir lassen jetzt die Versuche folgen, in welchen wir die Frage nach der Zerlegung der Hippursäure einer directen Untersuchung unterworfen haben. Zu diesem Zweck haben wir einige der Individuen, welche uns schon zu unseren ursprünglichen Beobachtungen gedient hatten, eine bestimmte Menge Hippursäure (in der Form von hippursaurem Natrium als Mixtur) nehmen lassen, und danach die im Harn enthaltene freie und gebundene Benzoesäure bestimmt. Die freie Benzoesäure ist unter diesen Umständen selbstverständlich der Ausdruck für die zerlegte Hippursäure.

I. Herr H. v. A., normaler Mensch, nimmt am 24. Mai $1\frac{1}{2}$ Grm. Hippursäure (äquiv. mit 1,03 Grm. Benzoesäure). Der Harn enthält keine Spur freier Säure, i. e. **zerlegter Hippursäure**, dagegen 1,06 Grm. gebundene Benzoesäure, i. e. unzerlegte Hippursäure.

Derselbe nimmt am 25. Mai wieder $1\frac{1}{2}$ Grm. Hippursäure (1,03 gebundene Benzoesäure). Auch jetzt fehlt freie Benzoesäure im Harn vollständig. Die Menge gebundener Benzoesäure (Hippursäure) = 1,06 Grm.

Am 2. Juni werden endlich 6 Grm. Hippursäure (4,24 geb. Benzoesäure) genommen. Im Harn ist auch jetzt keine Spur freier Benzoesäure, i. e. zerlegter Hippursäure enthalten.

II. Peripherische Paralyse der unteren Extremitäten nach Abdominaltyphus. Patientin nimmt am 24. Mai $1\frac{1}{2}$ Grm. Hippursäure (1,03 Benzoesäure). Im Harn keine Spur zerlegter Hippursäure, dagegen 311 Mgrm. gebundener Benzoesäure (unzerlegte Hippursäure).

VII. Nierenamyloid. Patientin nimmt am 21. Mai $1\frac{1}{2}$ Grm. Hippursäure (1,03 Benzoesäure). Im Harn (Eiweissmenge in 24 Stunden jetzt 5,89 Grm.) sind enthalten:

462 Mgrm. freie Benzoesäure, i. e. zerlegte Hippursäure
247 Mgrm. gebundene Benzoesäure = unzerlegte Hippurs.
709 Mgrm. der eingeführten Säure werden also zurückgefunden.

Am 22. Mai wieder $1\frac{1}{2}$ Grm. Hippursäure (1,03 Grm. Benzoesäure). Im Harn werden 1,129 Grm. Benzoesäure im Ganzen zurückgefunden. Davon sind in der Form freier, i. e. zerlegter Hippursäure enthalten 913 Mgrm., in der Form gebundener oder unzerlegter Hippursäure 216 Mgrm.

VIII. **Nierenamyloid.** Patient nimmt am 21. Mai $1\frac{1}{2}$ Grm. Hippursäure (1,03 Benzoesäure). Freie Benzoesäure, i. e. zerlegte Hippursäure ist nicht im Harn (Eiweissmenge in 24 Stunden jetzt = 10,53 Grm.) enthalten. Die Menge der gebundenen Benzoesäure (unzerlegten Hippursäure) beträgt 289 Mgrm.

Am 22. Mai wieder $1\frac{1}{2}$ Grm. Hippursäure (1,03 Benzoesäure). Freie Benzoesäure wie zerlegte Hippursäure fehlt im Harn wieder vollständig. Die Menge der gebundenen Benzoesäure (unzerlegter Hippursäure) beträgt 1,063 Grm.

XI. **Parenchymatöse Nierenentzündung.** 21. Mai. Patient nimmt $1\frac{1}{2}$ Mgrm. Hippursäure (1,03 Benzoesäure). Im Harn (Eiweissmenge in 24 Stunden jetzt 22,45 Grm.) werden 618 Mgrm. Benzoesäure zurückgefunden und zwar 305 Mgrm. als freie Benzoesäure (zerlegte Hippursäure), 313 Mgrm. als gebundene Benzoesäure (unzerlegte Hippursäure).

22. Mai. Noch einmal $1\frac{1}{2}$ Grm. Hippursäure (1,03 Benzoesäure). Im Harn werden 1,347 Benzoesäure zurückgefunden und zwar 493 Mgrm. als freie Benzoesäure (zerlegte Hippursäure), 854 Mgrm. als gebundene Benzoesäure (unzerlegte Hippursäure).

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass die Resorption der Hippursäure bei Gesunden eine ganz vollständige ist, und dass sie bei Kranken, wenn sie auch an dem ersten Tag der Anwendung nicht vollkommen ist, beim fortgesetzten Gebrauch so vollständig wird, dass am zweiten Tage die Menge der ausgeschiedenen diejenige der genossenen nicht unbeträchtlich übersteigt. In der jetzt folgenden Tabelle haben wir deshalb zur besseren Uebersicht die genossenen und ausgeschiedenen Mengen Hippursäure resp. Benzoesäure jede für sich zusammen addirt, und zugleich die 24stündige Eiweissmenge aufgenommen.

Diese Versuche berechtigen also mit Bezug auf die Zerlegung der Hippursäure zu den folgenden Schlüssen:

1. Bei den von uns untersuchten normalen Menschen ward die in den Magen eingeführte Hippursäure nicht zerlegt, weder bei

	Eiweissmenge in 24 Stunden.	Eingeführte Menge Hippursäure als Benzoes. berechnet.	Zurückgefundene Menge Benzoes.	Zerlegte Hippursäure i. e. freie Benzoes.	Unzerlegte Hippursäure i. e. gebundene Benzoes.	pCt.-Verhältniss der im Harn anwesenden *zerlegten* und *nicht zerlegten* Hippursäure.
I Normal . .	0	2,07	2,14	0	2,14	0 : 100
II Periph. Paral.	0	1,03	0,311	0	0,311	0 : 100
VIII Amyloidniere	10,53	2,07	1,352	0	1,352	0 : 100
XI Nephrit. par.	22,45	2,07	1,965	0,798	1,167	43 : 57
VII Amyloidniere	5,89	2,07	1,838	1,375	0,463	72 : 28

vorwiegend animalischer, noch bei vorwiegend vegetabilischer Diät, weder bei relativ kleinen, noch bei relativ grossen genossenen Mengen.

2. Bei einigen Kranken, bei welchen die eingeführte Benzoesäure nicht vollständig als Hippursäure ausgeschieden ward, unterlag dennoch die in den Organismus eingebrachte Hippursäure keiner Zerlegung.

3. Bei anderen Kranken und zwar bei zwei Patienten mit chronischem Nierenleiden, bei welchen die eingeführte Benzoesäure entweder gar nicht oder in äusserst beschränkter Weise als Hippursäure ausgeschieden ward, unterlag die in den Körper eingeführte Hippursäure einer so bedeutenden Zerlegung, dass an einzelnen Tagen nur 20 pCt. der genommenen Säure unzersetzt den Körper verliessen.

Die Zerlegbarkeit der Hippursäure in ihre beiden Componenten steht also unter gewissen Umständen beim Menschen ausser Frage. Der eine der Componenten, die Benzoesäure, wird einfach (als benzoesaures Salz) mit dem Harn wieder ausgeschieden. Ob auch der andere, das Glycocoll, in der nämlichen Weise den Körper verlässt, oder vielleicht im Organismus zurückgehalten wird, oder endlich — wie die Untersuchungen Horsford's, Küthe's, Schultzen's und Nencki's es wahrscheinlich machen — als Harnstoff in den Harn übergeht, müssen spätere Untersuchungen darthun.

Die Zerlegung der Hippursäure fand sich, so viel unsere Versuche ergeben, nur in einigen Fällen von chronischen Nierenleiden. Damit soll selbstverständlich nicht behauptet werden, dass sie nicht ebenso gut unter anderen pathologischen Bedingungen vorkommen könne. Nur eins glauben wir mit Bestimmtheit behaupten zu können, nämlich, dass die Zerlegung der Hippursäure in den von uns beobachteten Fällen von Nierenleiden durchaus keinen gleichen Schritt

hält mit der im Harn vorhandenen Eiweissmenge. Die im ersten Kapitel mitgetheilte Tabelle zeigte deutlich, wie im grossen und ganzen die Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss mit der steigenden Eiweissmenge allmählich herunterging. Die soeben mitgetheilte Tabelle zeigt dagegen die Intensität der Hippursäurezerlegung am intensivsten in einem Falle von Nierenamyloid, in welchem die Eiweissmenge relativ am geringsten ist, während in einem anderen Falle derselben Krankheit, mit doppelt so grossem Eiweissgehalt, durchaus keine Zerlegung der Hippursäure eintrat.

Von der Intensität der Nierenaffection ist also höchst wahrscheinlich die Zerlegung der Hippursäure im kranken menschlichen Organismus nicht abhängig. Es können aber nur besondere Versuche diese Frage entscheiden. Und Versuche in dieser Richtung sind um so mehr wünschenswerth, als ja sie allein im Stande sind, die Thatsache der Hippursäurezerlegung näher zu bestätigen und die Bedingungen herauszufinden, unter welchen sie zu Stande kommt. Die beschränkte Zeit, über welche wir verfügen konnten, erlaubte uns nur einige Experimente und diese ausschliesslich beim Kaninchen.

Es folgen hier zuerst die Versuche beim normalen Thiere:

XVII. Kaninchen. Injection in den Magen von $1^1/_2$ Grm. Hippursäure (1,03 Benzoesäure) als hippursaures Natron. Im Harn werden 274 Mgrm. Benzoesäure zurückgefunden. Von diesen sind 86 Mgrm. in der Form freier Säure (i. e. zerlegte Hippursäure), 188 Mgrm. als gebundene (i. e. unzerlegte Hippursäure) Säure vorhanden.

XVIII. Kaninchen von 2,4 Kilogrm. Injection in das Blut (Vena jugul. dextr.) von 600 Mgrm. Hippursäure (413 Mgrm. Benzoesäure) als hippursaures Natron.

Die ausgeschiedene Harnmenge beträgt 400 C.-Ctm. Der Procentgehalt an Benzoesäure im Ganzen 0,187 pCt.; davon sind 0,064 pCt. als freie (zerlegte Hippursäure), 0,133 pCt. als gebundene (unzerlegte Hippursäure) Säure vorhanden. Im Ganzen soll also der Harn 748 Mgrm. Benzoesäure enthalten, während nur 413 Mgrm. als Hippursäure injicirt sind. Obgleich sich hier also wahrscheinlich beim Einsammeln des Harns ein Fehler eingeschlichen hat, so braucht doch dieser Versuch nicht verworfen zu werden, da er ja über die Hauptfrage, das Verhältniss der zerlegten zu der nicht zerlegten Hippursäure genügenden und zuverlässigen Aufschluss gibt.

XIX. Kaninchen. Subcutane Injection von 900 Mgrm. Hippursäure (620 Mgrm. Benzoesäure). Im Harn sind 526 Mgrm. Benzoesäure im Ganzen enthalten; davon sind 151 Mgrm. in der Form freier (i. e. zerlegter Hippursäure), 415 Mgrm. als gebundene (i. e. unzerlegter Hippursäure) Säure vorhanden.

In allen diesen Experimenten fand also eine Zerlegung der ein-

geführten Hippursäure statt, und es scheint somit die Zerlegung der Hippursäure im Organismus des Pflanzenfressers als eine ziemlich normale Erscheinung betrachtet werden zu dürfen. Die Menge der im Organismus zerlegten Säure scheint nun ausserdem, insoweit man sie wenigstens aus den im Harn vorhandenen Mengen freier und gebundener Benzoesäure beurtheilen kann, eine ziemlich constante Grösse zu sein. Von der in den Harn übergegangenen Menge findet sich doch in allen Versuchen ungefähr $^1/_3$ im zerlegten Zustande vor. Innerhalb gewisser Grenzen scheint ferner die Quantität der eingeführten und im Organismus vorhandenen Hippursäure die Zerlegung derselben nicht zu beeinflussen. Das Verhältniss von $^1/_3$ zerlegter zu $^2/_3$ unzerlegter Hippursäure bleibt ja ungeachtet des Unterschiedes der eingeführten und der im Harn vorhandenen Mengen. Wir wollen indessen dieses „innerhalb gewisser Grenzen“ besonders betonen. Die von uns in den mitgetheilten Versuchen eingeführte Hippursäuremenge war doch immer, in Bezug auf das Körpergewicht eine relativ sehr grosse. Es ist sehr fraglich, ob bei kleineren Mengen eine ebenso intensive Zerlegung, ja ob eine Zerlegung überhaupt zu Stande kommt. Nur zweimal fanden wir nach Benzoesäuregebrauch keine Spur freier Säure in dem Harn des Kaninchens. Hier hatte also bestimmt keine Zerlegung der Hippursäure stattgefunden, oder die beiden Paarlinge kamen später wieder vollkommen zu einander. In beiden Fällen war hier aber auch die im Organismus vorhandene Menge eine relativ sehr kleine, so dass nur 50 und 49 Mgrm. im Ganzen mit dem Harn ausgeschieden wurden (Versuch IV, 7. Mai; Versuch XI).

Wenn wir uns also auch eines Endurtheils über den Einfluss der im Organismus vorhandenen Hippursäuremenge auf die Intensität der Zerlegung enthalten müssen, so können wir doch andererseits mit Bestimmtheit behaupten, dass diese Grösse unabhängig ist von Ort und Stelle, an welcher die Hippursäure in den Körper eingeführt worden ist. Es scheint vollkommen gleichgiltig, ob die Hippursäure direct oder von subcutanem Bindegewebe oder vom Magen und Darm aus in das Blut gelangt. Das Verhältniss $^1/_3 : {}^2/_3$ bleibt sich unter allen diesen Umständen gleich. Da bei der directen Injection in das Blut, und bei der hypodermatischen Einspritzung die Einwirkung der im Magen und Darm enthaltenen Flüssigkeiten ausgeschlossen ist, so scheint man den Ort der Zerlegung nicht in den Magen und Darm verlegen zu können, und hat vorläufig diejenige Hypothese die meiste Berechtigung, welche diesen Ort entweder in das Blut oder in die Gewebe, oder in beide verlegt.

Es lag uns jetzt noch ob zu untersuchen, in wie weit Nierenaffection bei Kaninchen im Stande ist, die Zerlegung der Hippursäure zu beeinflussen. Wir griffen hier wieder zu der subcutanen Glycerininjection, welche sich bei unseren ersten Versuchen als eine gute Methode zur Herbeiführung zeitlicher Nierenaffection bewährt hatte. Die auf diesen Gegenstand bezüglichen Versuche folgen jetzt:

XX. Kaninchen, 1500 Grm. Subcutane Injection von 30 C.-Ctm. Glycerin (50 pCt.). 5 Stunden später Injection in den Magen von 1,5 Grm. Hippursäure (1,03 Benzoesäure) als hippursaures Natron.

In dem viel Hämoglobin und etliche Cylinder enthaltenden Harn werden im Ganzen 402 Mgrm. Benzoesäure zurückgefunden, von welchen 119 Mgrm. als freie i. e. als zerlegte Hippursäure, 283 Mgrm. als gebundene i. e. als unzerlegte Hippursäure vorfinden.

XXI. Kaninchen, 2150 Grm. Subcutane Injection von 30 C.-Ctm. Glycerin (50 pCt.) 4,20 St. später Injection in das Blut (Vena jugul. dextr.) von 20 C.-Ctm. einer Lösung von hippursaurem Natron, welche genau 600 Mgrm. Hippursäure enthalten. Nach einer kleinen Viertelstunde plötzlicher Tod des Thieres durch massenhafte Blutgerinnung im rechten Herzen.

Im Blut werden weder freie, noch gebundene Benzoesäure wiedergefunden.

XXII. Kaninchen. Subcutane Einspritzung einer aus 15 C.-Ctm. reinem Glycerin und 15 C.-Ctm. einer Lösung von hippursaurem Natron (900 Mgrm. Hippursäure = 620 Mgrm. Benzoesäure) zusammengesetzten Flüssigkeit. Die Flüssigkeit ist leicht alkalisch vom überschüssigen doppeltkohlensauren Natron.

Der Harn ist vollkommen frei von Hämoglobin, Eiweiss und Cylindern. Wiedergefunden werden 198 Mgrm. Benzoesäure, welche **ausschliesslich** in der Form freier Benzoesäure, d. h. als **zerlegte Hippursäure** vorhanden sind. Von gebundener Benzoesäure, i. e. unzerlegter Hippursäure sind nur einige unwägbare Spuren vorhanden.

Wir lassen jetzt eine tabellarische Uebersicht über diese Versuche zusammen mit den früheren über die Zerlegung der Hippursäure bei Kaninchen folgen (s. S. 295).

Die letzterwähnten Versuche erheischen in mehr wie einer Hinsicht unsere Aufmerksamkeit. Sie lehren, dass bei bestehender Hämoglobinurie Einspritzung gewisser Flüssigkeiten in das Blut den Tod durch Blutgerinnung herbeiführen kann.[1]) Sie lehren weiter,

1) Die Uebereinstimmung dieses Versuchs mit der von Heynsius, Landois und Naunyn vertretenen Meinung, dass die rothen Blutkörperchen sich besonders an der Fibringerinnung betheiligen, braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden.

Eingeführte Menge Hippursäure (als Benzoesäure berechnet).		Im Harn anwesende Menge Hippursäure als Benzoesäure berechnet.	Procent-Verhältniss der im Harn anwesenden *zerlegten* und *nicht zerlegten Hippursäure.*	
XX Einführung in den Magen (mit Hämoglobinurie) . .	1,03	0,402	29,8	70,2
XVII Einführung in den Magen (normal)	1,03	0,274	31,2	68,8
XVIII Injection in das Blut (normal)	0,413	0,748 (?)	33,6	66,4
XIX Subcut. Einspritzung (normal)	0,620	0,415	36,4	63,6
XXII Subcut. Einspritzung (mit Glycerin)	0,620	0,198	99,99	Spuren.

dass nach subcutaner Glycerininjection die Hämoglobinurie fehlen kann, wenn das Glycerin nicht mit destillirtem Wasser sondern mit einer (Natriumbicarbonat in Ueberschuss enthaltenden) Lösung von hippursaurem Natron vermischt ist.[1]) Mit Bezug auf den uns jetzt beschäftigenden Gegenstand lehren sie endlich wenigstens so viel, dass die Anwesenheit freien Hämoglobins im Blute und die damit einhergehende Nierenaffection keine Steigerung der Hippursäurezersetzung hervorrufen (vgl. in der vorstehenden Tabelle Versuch XX und XVII).

Halten wir dieses Ergebniss zusammen mit unseren Beobachtungen beim Menschen, in welchen wir die Intensität der Hippursäurezerlegung als unabhängig von dem Eiweissgehalt des Harns kennen lernten, so mögen wir vorläufig den Schluss ziehen: *dass, wenn auch bei einigen Formen von Nierenaffection diese Zerlegung der Hippursäure im menschlichen Organismus stattfindet, die Nierenaffection als solche dafür nicht direct verantwortlich gemacht werden kann.*

Durch die vorliegenden Versuche ist die Frage nach den Bedingungen, welche die Zersetzung der Hippursäure im Thierkörper beherrschen, nicht im Entferntesten zum Abschluss gebracht. Wie es z. B. kommen mag, dass in Versuch XXII fast die ganze Menge der ausgeschiedenen Hippursäure der Zersetzung anheimfiel, darüber wagen wir es nicht einmal eine Vermuthung aufzustellen. Getrost

1) Im hiesigen Laboratorium sind später noch bei Kaninchen Versuche angestellt mit subcutaner Injection eines Gemisches aus Glycerin und Kochsalzlösung (5 pCt.). Dabei trat Hämoglobinurie ebenso intensiv ein, als ob das Glycerin einfach mit destillirtem Wasser diluirt war.

überlassen wir diese und andere Fragen weiteren Forschungen. Für unsern Zweck schien es uns genügend, *die Möglichkeit der Zerlegung der Hippursäure im thierischen Organismus dargethan zu haben.*

Schluss-Betrachtungen.

Begeben wir uns jetzt noch einmal an die Beantwortung der Frage: Ob die Störung der Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss bei Nierenleiden einer gestörten Bildung dieser Substanz in der Niere zugeschrieben werden muss, da müssen wir gestehen, keine directe Antwort auf diese Frage geben zu können. Als wir unsere Untersuchungen anfingen, gingen wir, wie alle Forscher vor uns, von der Voraussetzung aus, die Hippursäureausscheidung könne als ein directer und zuverlässiger Maassstab der Hippursäurebildung betrachtet werden. Es hat sich nun diese Voraussetzung als eine irrige herausgestellt. Die Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss ergibt sich im Gegentheil von zwei Factoren abhängig und zwar

1. von der Paarung der eingeführten Benzoesäure an Glycocoll und
2. von der Spaltung, welche die einmal gebildete Hippursäure im Organismus erfährt.

Diese beiden Factoren arbeiten einander mit Bezug auf die im Harn anwesenden Mengen Benzoesäure und Hippursäure direct entgegen. Aus dem Ueberwiegen des einen Factors über den andern können nun einerseits die von verschiedenen Forschern erhaltenen auseinandergehenden Resultate ausgezeichnet erklärt werden. Andererseits ist damit die Hoffnung für uns verschwunden, aus der Hippursäureausscheidung je direct die Hippursäurebildung kennen zu lernen.

Wenn uns somit die directe Antwort auf die gestellte Frage abgeht, so können wir doch noch vielleicht auf indirectem Wege zu unserem Ziele gelangen. Ist in einem gegebenen Falle die Intensität der Hippursäure-Zerlegung vollkommen bekannt, und kennen wir ausserdem die Intensität der Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss, so erlaubt die Vergleichung beider Grössen einen Schluss auf die Hippursäurebildung. In der folgenden Tabelle haben wir eine Vergleichung dieser beiden Grössen für die von uns beobachteten Fälle angestellt.

Aus dieser Vergleichung ergibt sich das procentische Verhältniss zwischen freier und gebundener Säure stets niedriger nach der Einführung von Benzoesäure, wie nach derjenigen von Hippursäure. Ausserdem bleibt die Zerlegung von Hippursäure ganz aus in einem

Hippursäure-Ausscheidung nach Benzoesäuregenuss.			Hippursäure-Zerlegung im Organismus.	
	Quantität eingeführter Benzoesäure.	Procent-Verhältniss der im Harn anwesenden freien gebundenen Benzoesäure.	Quantität eingeführter Hippursäure als Benzoesäure berechnet.	Procent-Verhältniss der im Harn anwesenden freien gebundenen Benzoesäure zerlegten unzerlegten Hippursäure.
I (Normal) .	2 Grm.	0 pCt. : 100 pCt.	2,07	0 pCt. : 100 pCt.
II (Peripher. Paralyse) .	3 „	41 pCt. : 59 pCt.	1,03	0 pCt. : 100 pCt.
VIII (Amyloidniere) . .	4,5 „	62 pCt. : 38 pCt.	2,07	0 pCt. : 100 pCt.
XI (Chron. Nephritis) . .	3,75 „	100 pCt. : 0 pCt.	2,07	43 pCt. : 57 pCt.
VII (Amyloidniere) . .	3 „	82 pCt. : 18 pCt.	2,07	72 pCt. : 28 pCt.

Falle von Nierenaffection, in welchem dennoch nach Benzoesäuregenuss nur 38 pCt. dieser Substanz in gepaarter Form den Körper verliessen.[1]) Dies Alles scheint darauf hinzuweisen, dass die bei verschiedenen Formen von Nierenleiden beeinträchtigte Hippursäureausscheidung einer gehemmten Bildung dieser Substanz in den Nieren zugeschrieben werden muss. Indessen dürfen wir die Differenz in den Bedingungen, unter welchen die von uns mit einander verglichenen Beobachtungen gemacht worden sind, nicht ausser Acht lassen. Die Beobachtungen über Hippursäurezerlegung sind ungefähr sechs Wochen später angestellt, wie diejenige über Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss. Die Kranken waren durchschnittlich etwas mehr heruntergekommen, obgleich sich von Fall VII, in welchem sich die stärkste Hippursäurezerlegung findet, genau das Gegentheil behaupten lässt. Ausserdem waren die genossenen Mengen Benzoe- und Hippursäure nicht äquivalent. Die Menge Benzoesäure

1) Ein gleichwerthiges Resultat liefert Fall II. Hier wird nach Benzoesäuregenuss nicht die ganze Menge der Benzoesäure in Hippursäure verwandelt und doch findet sich nach der innerlichen Verabreichung von Hippursäure keine Spur der Spaltungsproducte im Harn. Diese Thatsache, erhalten bei einer Patientin mit peripherischer Paralyse nach Typhus, mit vollkommen gesunden Nieren, Leber, Darmkanal u. s. w. macht es wahrscheinlich, dass auch den Muskeln ein Antheil an der Hippursäurebildung nicht abgesprochen werden kann. Die forcirte Ruhe als solche kann die Beeinträchtigung der Hippursäurebildung nicht erklären, da ja auch viele unserer anderen Kranken, diejenigen z. B. mit interstitieller Nephritis, das Bett hüten mussten, und dennoch die Hippursäurebildung bei ihnen nicht gestört war.

war durchschnittlich grösser. Nun ist a priori eine Steigerung der Hippursäurezerlegung bei Vermehrung der im Organismus vorhandenen Säure durchaus nicht unwahrscheinlich. Und so könnte vielleicht die zwischen den beiden Beobachtungsreihen sich herausstellende Differenz einfach von einem Unterschied in der Hippursäurezerlegung abhängig gewesen sein, ohne dass eine Hemmung der Hippursäurebildung damit etwas zu schaffen hatte.

Dennoch glauben wir mit Bestimmtheit aus unseren Versuchen, ganz abgesehen von den durch Bunge und Schmiedeberg angeführten Argumenten, auf die Hippursäurebildung in der Niere schliessen zu können. Dazu berechtigt uns erstens einmal die Thatsache, dass wir beim normalen Kaninchen nach Benzoesäuregenuss keine Spur Hippursäure im Blute fanden, während diese letzte Substanz zweifelsohne im Harn vorhanden war. Dazu berechtigt uns weiter der Umstand, dass in keinem einzigen unserer Fälle von parenchymatöser Nephritis die Benzoesäure, welches auch die genossene Menge war, je vollständig als Hippursäure ausgeschieden ward, — eine Thatsache, welche die Zerlegung der Hippursäure im Organismus unmöglich erklären kann. So wird z. B. in Fall XI nach dem Genuss von nur 750 Mgrm. Benzoesäure die Hippursäure ganz und gar im Harn vermisst, während nach der Einführung einer grösseren Menge Hippursäure (1,03 Benzoesäure) doch nur die Hälfte dieser Substanz eine Spaltung erfährt. So ist endlich in Fall VIII der Unterschied zwischen der eingeführten Menge Hippursäure und Benzoesäure viel zu gering um daraus erklären zu können, dass, während keine Spur der eingeführten Hippursäure der Zerlegung anheimfiel, dennoch die Hippursäureausscheidung nach Benzoesäuregenuss so bedeutend heruntergekommen ist.

Zum Schluss schalten wir hier noch eine tabellarische Uebersicht (s. S. 299) ein über das Procent-Verhältniss der im Harn anwesenden freien und gebundenen Benzoesäure nach Einführung von Benzoe- oder Hippursäure in den Magen bei bestehender Hämoglobinurie.

Ein Unterschied in dem oben angedeuteten Sinne zwischen den eingeführten Mengen Benzoe- und Hippursäure ist hier nicht vorhanden und wir sehen nicht mit der steigenden Menge der eingeführten Säure, sondern im Gegentheil mit der Intensität der Hämoglobinurie (Kaninchen D stirbt innerhalb 24 Stunden) das Procentverhältniss zwischen freier und gebundener Säure so herabgedrückt, dass nach der kleinen Gabe von 500 Mgrm. auch nicht eine Spur der eingeführten Säure mit Glycocoll gepaart im Harn erscheint. Die Hämoglobinurie hat an und für sich auf die Intensität der Hip-

Hippursäure-Ausscheidung nach Benzoesäuregenuss.			Hippursäure-Zerlegung nach Einführung dieser Säure in den Magen.		
Eingeführte Menge Benzoesäure.	Procent-Verhältniss der im Harn anwesenden freien	gebundenen Benzoesäure.	Eingeführte Menge Hippursäure als Benzoesäure.	Procent-Verhältniss der im Harn anwesenden zerlegten	nichtzerlegten Hippursäure.
XX (15 C.-C. Glycerin)			1,03 Grm.	29,3 pCt.	70,7 pCt.
D (20 C.-C. Glyc.) 500 Mgrm.	100 pCt.	0 pCt.			
C (15 C.-C. Glyc.) 600 Mgrm.	60 pCt.	40 pCt.			
E (12,5 C.-C. Glyc.) 1 Grm.	43 pCt.	57 pCt.			

pursäurezerlegung durchaus keinen Einfluss, und es können somit diese Thatsachen nur so gedeutet werden, dass durch die mit der Hämoglobinurie einhergehende Nierenaffection die Hippursäurebildung in den Nieren beeinträchtigt oder aufgehoben war.

Wir glauben uns somit zu folgendem Schluss vollkommen berechtigt: *„Die verminderte oder aufgehobene Hippursäureausscheidung bei pathologischen Processen des Nierenparenchyms ist nicht nur auf eine von noch unbekannten Umständen abhängige Zerlegung dieser Säure im Organismus, sondern auch auf eine verminderte oder aufgehobene Bildung dieser Substanz in den Nieren zurückzuführen.*

Diese verminderte oder aufgehobene Bildung braucht mit der Intensität der Nierenaffection keinen gleichen Schritt zu halten. Neben den Nieren können ja auch Leber und Darm als Bildungsstätten der Hippursäure betrachtet werden; auch den Muskeln kann vielleicht ein gewisser Antheil an der Hippursäurebildung nicht abgestritten werden, und so kann in einem gegebenen Falle, ungeachtet einer ziemlich bedeutenden Nierenaffection die Hippursäureausscheidung, besonders wenn die im Harn anwesende Menge eine geringe ist, vielleicht nur sehr wenig leiden. So wird es erklärlich, weshalb in den beiden von uns beobachteten Fällen von Amyloidniere die Hippursäureausscheidung jedesmal an einem Tage eine ziemlich vollständige ist (Fall VII und VIII, 13. April). Andererseits ist aber die Bedeutung der Niere für die Hippursäurebildung eine so wichtige, dass die anderen Organe auf die Dauer die Rolle der Nieren nicht übernehmen können, weshalb wir dann auch an anderen Tagen, sobald die im Harn anwesende Menge steigt, und in allen den von uns beobachteten Fällen von parenchymatöser Nephritis die Hippursäureausscheidung ganz in Stocken gerathen sehen. Mit der Thatsache der Zerlegbarkeit der Hippursäure im Organismus

vor sich kommt man so ungezwungen zu der Vorstellung, es komme den Nieren die Bedeutung zu, die an mehr wie einer Stelle (Darm, Leber, Muskeln?) erst zusammengefügten aber an anderen Orten später auseinander gerathenen Paarlinge der Hippursäure wieder zusammen zu bringen. Die Nieren müssen also nicht nur als Orte der Bildung, der Construction sondern auch als Orte der Wiedervereinigung der Reconstruction für die Hippursäure gelten. Daher die augenfällige Beeinträchtigung der Hippursäureausscheidung bei einigermaassen bedeutender Störung ihrer Functionen.

Amsterdam, September 1878.

XVI.

Einige Bemerkungen über das Merck'sche „Calabarin"-Präparat.

Von

E. Harnack und L. Witkowski.

In seiner Abhandlung über „Krampfgifte" [1]), sowie in der zweiten Serie seiner „antagonistischen und antidotarischen Studien" [2]) theilt Herr Prof. Husemann die Resultate einiger Thierversuche mit, die er mit einem von Merck in den Handel gebrachten, als „Calabarinum purum" bezeichneten Präparate angestellt hat. Auf Grund dieser Experimente sucht Herr Prof. Husemann die von uns [3]) mitgetheilte Thatsache, nach welcher das in der Calabarbohne enthaltene zweite Alkaloid, von uns als Calabarin bezeichnet, dem Strychnin ähnlich tetanisirend wirkt, zu berichtigen, indem er angibt, das „Calabarin" wirke bei Säugethieren vielmehr dem Pikrotoxin analog, obgleich es den für letzteres charakteristischen Symptomencomplex bei Fröschen nicht hervorrufe.

Da wir unsere mit dem Calabarin angestellten Versuche der sehr geringen Menge wegen, welche wir von dieser Substanz zu gewinnen vermochten, auf Säugethiere nicht haben ausdehnen können, so hätten wir gerne zugegeben, dass obige Anschauung möglicherweise die richtige sei, wenn das Merck'sche Präparat nicht auch uns zufälligerweise bekannt geworden wäre. Gleich nachdem uns das bezügliche Präparat durch die Freundlichkeit des Herrn Merck zugegangen war, überzeugten wir uns davon, dass dasselbe sehr grosse Mengen von Physostigmin neben Zersetzungsproducten, wie Rubreserin u. dgl., enthielt, und eine in Folge der Angaben des Herrn Prof. Husemann von uns angestellte genauere chemische Untersuchung führte zu dem Ergebniss, dass in dem Merck'schen Präparate über-

1) Dieses Archiv. Bd. VIII. S. 125 f.
2) Dieses Archiv. Bd. IX. S. 434 ff.
3) Dieses Archiv. Bd. V. S. 404 ff.

haupt kein Calabarin, wenigstens nicht in nachweisbaren Mengen enthalten ist.[1])

Man beobachtet daher bei Anwendung des bezüglichen Präparates stets Physostigminwirkungen, und die Erscheinungen, die Herr Prof. Husemann an seinen mit dem Merck'schen „Calabarin“ vergifteten Kaninchen beschreibt, sind ohne Zweifel durch die Wirkung des Physostigmins hervorgerufen, daher der Autor auch zu dem Schlusse gelangt, dass die Wirkungen des Physostigmins und „Calabarins“ in manchen Punkten einander nahe verwandt seien.[2])

Auch das einfache Ausschütteln des Präparates mit Aether, welches Herr Prof. Husemann nach seiner Angabe[3]) vorgenommen hat, ändert an der Sachlage nichts, weil das Präparat (entgegen der Bezeichnung desselben als „Calabarinum purum“) vollkommen neutral reagirt und demnach das Physostigmin an Säuren gebunden enthält, so dass der Aether so gut wie gar kein Physostigmin aufnehmen kann.

Der Gang der von uns ausgeführten Untersuchung des Präparates war folgender:

Einige Decigramme der Substanz wurden in Wasser vertheilt, mit kohlensaurem Natron stark übersättigt und wiederholentlich mit Aether ausgeschüttelt, wobei beträchtliche Mengen von Physostigmin in den Aether übergingen. Nach Entfernen des Aethers wurde die wässrige Flüssigkeit mit Schwefelsäure übersättigt, wobei eine nicht unbedeutende Menge schwärzlicher Massen ungelöst blieb, und das Filtrat mit Kaliumquecksilberjodid ausgefällt. Der Niederschlag wurde auf dem Filter vollständig ausgewaschen und sodann mit Alkohol digerirt. Hierbei blieb höchstens $^1/_{10}$ bis $^1/_8$ des Niederschlags ungelöst, so dass also trotz des wiederholten Extrahirens mit Aether noch eine bedeutende Menge von Physostigmin im Rückstande geblieben war. Dass diesem in Alkohol löslichen Theile des Niederschlags keine nachweisbaren Mengen von Calabarinquecksilberjodid, welches eben in Alkohol äusserst schwerlöslich ist, beigemengt waren, liess sich nach dem Zerlegen desselben und nochmaligem Fällen mit Sicherheit constatiren.

In dem in Alkohol unlöslichen, an sich schon sehr geringen

1) Herr Merck, welcher das Präparat ohne unser Vorwissen als „Harnack's Calabarin“ bezeichnet hatte, hat dasselbe auch bereits wieder aus seinem Preiscourant gestrichen.

2) Dieses Archiv. Bd. IX. S. 435.

3) Dieses Archiv. Bd. VIII. S. 126. und Bd. IX. S. 434.

Theile des Kaliumquecksilberjodid-Niederschlags konnte jedoch die Anwesenheit von Calabarin ebensowenig nachgewiesen werden. Nach dem Zerlegen dieses Rückstandes [1]) resultirte eine hellrothe Flüssigkeit, die bei Fröschen weder Calabarinwirkung noch eine ausgesprochene Physostigminvergiftung hervorrief: nur eine rasch vorübergehende Parese mit gleichzeitiger Steigerung der Reflexerregbarkeit liess sich an den Thieren, die wir längere Zeit hindurch beobachteten, wahrnehmen.

Das Merck'sche Präparat enthält demnach keine nachweisbaren Mengen von dem auf Frösche tetanisirend wirkenden Alkaloide der Calabarbohne, und die Beobachtungen des Herrn Prof. Husemann beziehen sich somit nicht auf das von uns aufgefundene Calabarin.

Strassburg, im October 1878.

---

1) Zerlegt man den Niederschlag mit Schwefelwasserstoff in alkalischer Lösung und filtrirt dann, so muss das auf dem Filter zurückbleibende Schwefelquecksilber stets noch mit Alkohol extrahirt werden, weil wegen der Schwerlöslichkeit des freien Alkaloids in Wasser ein Theil desselben dem Niederschlag beigemengt sein kann.

XVII.

Kleinere Mittheilungen.

Beitrag zur Lehre von der Endocarditis ulcerosa.

Von

Dr. A. Nykamp,
Assistent der pathol. Anatomie in Leiden.

Ueber die Entstehung der Endocarditis ulcerosa stehen sich zwei Anschauungen gegenüber, die nämlich von Klebs[1]) und Köster[2]), deren jeder auf Grund der von ihm beobachteten und untersuchten Fälle eine andere Meinung ausspricht. Dass jede Endocarditis auf Einwirkung von Parasiten resp. Mikrokokken beruht — darüber sind beide Forscher vollkommen einig; die Frage ist nur, wie diese Organismen in das Endocard kommen, — ob sie, wie Klebs meint, vom Blutstrome fortbewegt auf die Klappen aufgelagert werden, oder ob sie, wie Köster es ausspricht, durch Embolie der Klappencapillaren in diese kommen und durch Stomata an die freie Klappenoberfläche treten.

Hat auch Klebs (dem mit seiner Auffassung über die Endocarditis als Folgezustand von Mikro-Organismen bestimmt die Priorität gebührt) zahlreiche, sehr genau untersuchte Fälle zur Stütze seiner Auflagerungstheorie beigebracht, so ist es doch nicht zu verkennen, dass unter den von ihm untersuchten Fällen einzelne zu finden sind, in denen sowohl Mikrokokkenembolien, als auch aufgelagerte Bakterien gefunden wurden.

Es scheint, dass beide Arten der Entstehung vorkommen können, denn auch Köster sah Mikrokokken an der freien Klappenoberfläche, wenn er auch die Bahn, längs welcher sie dahin gelangt sind, sich anders als Klebs vorstellt.

In wie weit Köster zur Verallgemeinerung seines Falles berechtigt war, möchte ich nun im Folgenden prüfen.

Von einer 41 Jahre alten Frau, welche auf der Klinik des Herrn Prof. Huch wenige Tage mit den Erscheinungen der Endoc. ulcerosa gelegen hatte, und bei hoher Temperatur gestorben war, machte ich die Section, und hebe aus dem Sectionsprotokolle das Folgende hervor:

Frische Basilar-Meningitis, mit kleinen Ekchymosen an der Convexität der grossen Hemisphären. Beide Lungen serös infiltrirt, Hypostase der

1) Dieses Archiv. IX. S. 52.

2) Virchow's Archiv. Bd. LXXII. S. 257.

Unterlappen. Nieren mit kleinen, keilförmigen Infarkten an der Oberfläche und schwer lösbaren Kapseln. Milz vergrössert, hyperämisch, brüchig, ohne Infarkte. Leber vergrössert, Gewebe leicht braun gefärbt und mit Ekchymosen an der Concavität.

Das Herz blass und welk; die Herzvenen stark gefüllt, Ekchymosen am Epicard. Valv. mitralis et tricuspidalis intact; das rechte Herz mit Fibrincoagula gefüllt.

Statt der mittleren Semilunarklappe der Aorta sieht man eine bohnengrosse Excrescenz mit Blutcoagula bedeckt; nach Entfernung dieser zeigt sich die Klappe an der hinteren und unteren Seite perforirt. Die Klappe nach der Valv. mitralis zugekehrt, trägt nur einige kleine stecknadelkopfgrosse Excrescenzen, ebenfalls mit Coagula bedeckt; das Endocard unterhalb dieser Klappe ist stark injicirt; die dritte Klappe ist frei. Papillarmuskeln und Chordae tendin. ohne pathologische Veränderungen. Unter dem linken Psoas war ein grosser circumscripter Abscess mit gelbem Eiter gefüllt, und von Caries eines Lendenwirbels herrührend.

In den Blutcoagula, welche die oben beschriebenen Excrescenzen bedeckten, fand ich mikroskopisch zahlreiche Mikrokokkencolonien; diese Ballen sind von gelb bis braun gefärbt, welche Farbe wahrscheinlich auf Imbibition von Blutfarbstoff beruht. Im Fibrincoagulum des rechten Herzens waren Mikrokokkenballen aufzufinden, doch waren hier keine punktförmige, sondern Stäbchenbakterien, welche sehr deutlich zwischen den Blutkörperchen, nach Behandlung mit Kali- oder Essigglycerin zum Vorschein kamen.

An Flächenschnitten der zweiten Klappe, also der am wenigsten veränderten, konnte ich, nachdem die Präparate zuvor mit Kali- oder Essigglycerin, oder mit Hämatoxylin und Methylviolett behandelt waren, Folgendes feststellen:

An einzelnen Stellen fehlen die Endothelien, und zwar an solchen, an denen schon makroskopisch Veränderungen wahrzunehmen waren. Statt deren liegen sehr diffus verbreitet massenhafte Mikrokokken. Wo diese das übrige Klappengewebe nicht verdrungen, sieht man die Endothelien körnig oder verkümmert und ausserdem eine sehr starke Infiltration von Blutkörperchen.

In Präparaten der tieferen Schichten trifft man, auch noch sehr diffus, die Mikrokokken an; die Blutgefässe sind sehr gut zu verfolgen und ganz und gar frei von Bakterien; ja in einem Präparate liegt eine Capillare mit rothen Blutkörperchen gefüllt, mitten zwischen den rundum vorhandenen Bakterien.

Das Bild ändert sich in Präparaten der noch tieferen Schichten. Hier findet man die Mikrokokken bei weitem nicht so massenhaft und ordnungslos. Bald füllen sie nun grössere Spalten, bald verbreiten sie sich von einem breiteren Raume aus, so wie die Finger der Hand. Ungefähr dasselbe Bild ergab sich in Präparaten der so stark entarteten Klappe, und des Endocards unterhalb der eben beschriebenen. Die Endothelzellen dieser Stelle des Endocards sind fast völlig verschwunden, und statt ihrer wiederum Mikrokokken. Von Gefässen mit Mikrokokken gefüllt ist keine Spur zu finden; im Gegentheil sind kleinere und grössere Aeste als absolut frei zu constatiren, und sieht man zwischen den Muskel-

fibrillen, unmittelbar unterm Endocard, eine starke Anhäufung von Lymphkörperchen. Die Muskelfibrillen selbst zeigen sehr schön ihre Querstreifung und Kerne, und kann also von dieser Partie nur gesagt werden, dass ausser der Mikrokokken- eine interstitielle Entzündung des Herzens vorliegt.

Den Eindruck, den ich vom ganzen Verhalten bekam, kann ich so zusammenfassen, dass die Mikrokokken in Lymphspalten der tieferen Schichten der Klappe liegend, von dort aus nach der freien Oberfläche gekommen sind.

Die Veränderung des Endocards unterhalb einer der Klappen, wird meiner Meinung nach so aufgefasst werden müssen, dass bei der Diastole des linken Ventrikels, die schon von Bakterien heimgesuchte Klappe, diese dem unterliegenden Endocard mitgetheilt hat.

In einem anderen Falle, wo ein Anthrax an der Unterlippe zur allgemeinen Mycosis geführt hatte (— die Vena facialis und jugularis dextr. waren mit einer putriden zerfallenen Masse gefüllt —) sah ich in zwei Papillarmuskeln des linken Ventrikels eine graue Stelle von einem rothen Hof umgeben.

Oberflächlich gesehen schien das Endocard frei, doch mit der Lupe sah man ganz kleine Excrescenzen auf der Mitralis und Tricuspidalis, nur einige Millimeter von der Schliessungslinie entfernt. Das Herz war übrigens, was ich ausdrücklich beifüge, auf die schonendste Weise behandelt und sofort in Alkohol gebracht.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ergaben sich hier in den Papillarmuskeln zwei Partien, normales und krankes Gewebe; auch makroskopisch waren diese Partien schon durch Farbe und Consistenz von einander verschieden. Diese Stellen liegen im Centraltheile des Papillarmuskels und standen nicht in Verbindung mit der Peripherie, da sie vom gesunden Gewebe ringsum umgeben sind. Ich constatirte weiter, dass auf dem Endocard keine Bakterien vorhanden waren, und dass die rothe Farbe nur von Blutfarbstoff herrührte.

Die eben genannten grauen Stellen entsprechen Mikrokokkencolonien und destruirtem Muskelgewebe, zwischen welchem die Blutgefässe scharf conturirt und sehr präcis zu verfolgen sind, ohne dass es mir möglich war eine Embolie aufzufinden.

Auch hier sehe ich in der Nähe eines ziemlich grossen Gefässes, dessen Wände unverändert sind, sehr dunkele, stark lichtbrechende streifförmige Figuren, welche sich bei genauer Betrachtung auflösen in Mikrokokken und grössere Spalten zwischen dem Muskelgewebe ausfüllen. Ausserdem ist eine starke, interstitielle Infiltration von Lymphkörperchen nachweisbar.

Ueberraschend waren die Präparate von Flächenschnitten der Mitralis und Tricuspidalis: keine Mikrokokken an der freien Klappenoberfläche und keine Mikrokokken in den tieferen Schichten. Das einzig Pathologische war eine subendotheliale Entzündung, und es kann keine Rede davon sein, dass die Mikrokokken bei der Manipulation von der Klappenfläche abgestreift oder abgespült sind, da das Herz, wie gesagt, unmittelbar nach der Herausnahme in Alkohol gebracht worden war.

Diese beiden Fälle, mit der grössten Gewissenhaftigkeit untersucht,

warnen meiner Meinung nach, zu grosser Vorsicht, wo es eine Verallgemeinerung einzelner Forschungsresultate betrifft.

Ich muss aufrichtig gestehen, bis jetzt noch keine feste Ueberzeugung über die Entstehungsgeschichte der Endocarditis im Allgemeinen gewonnen zu haben; denn sowohl die von Klebs, die von Köster, als auch die von mir beobachteten und untersuchten Fälle genügen noch nicht eine für Alle befriedigende Erklärung zu geben.

Gehen Klebs und Köster nicht zu weit, wenn sie jeden Fall von Endocarditis auf Einwirkung von Mikrokokken zurückführen? Wahr und richtig ist es, dass fast kein einziges Organ in so andauernder Berührung mit dem Blutstrome ist, und dass das Herz deshalb für die sich in Circulation befindenden Mikrokokken so zu sagen am Wege liegt, doch muss es nicht auffallen, dass andere Organe, wie Venen und Arterien, ebenfalls in fortwährendem Contact mit dem Blute, so höchst selten Veränderungen zeigen, analog denen des Endocards? Warum sollte nicht eine Entzündung des Endocards auch ohne Vermittlung der Mikrokokken entstehen können — wenigstens so lange nicht bewiesen ist, dass jede Entzündung in letzter Instanz auf eine Einwirkung von Bakterien beruht? — Rosenbach sah doch auch bei seinen Experimenten über artificielle Herzklappenfehler, oft eine Endocarditis, wobei die Mikrokokken ganz und gar fehlten, und ich selbst constatirte in manchen, absichtlich auf diesen Punkt sehr sorgfältig untersuchten Präparaten von verrucöser Endocarditis, aus der Klinik des Herrn Professor Rosenstein, in Gemeinschaft mit diesem, wohl eine Endocarditis, doch keine Mikrokokken. Und wo scheinbar bisweilen ohne Anwendung von Reagentien die körnigen Massen den Eindruck machten, solche zu sein, schwand dieser Eindruck bei Anwendung der Hämatoxylinfärbung.

Leiden, November 1878.

Bemerkung zu vorstehender Abhandlung.

Von

Prof. Klebs.

Ich habe die vorstehende Abhandlung aufgenommen, damit auch dem Widerspruch gegen eine von mir ausgesprochene Meinung das Wort gelassen werde. Doch ist es geboten, Einiges zu erwidern. — Was die am Schluss hervorgehobenen mehrfachen Misserfolge der Herren Rosenstein und Nykamp in dem Nachweis von Mikrokokken in endocarditischen Affectionen betrifft, so habe ich genügend die Schwierigkeiten hervorgehoben, auch mittelst Hämatoxylin diesen Nachweis zu liefern. Solchen allgemeinen Angaben, ohne Berücksichtigung der einzelnen Fälle und ohne genauere Wiedergabe der Methode der Untersuchung vermag ich so zahlreichen positiven Resultaten, wie wir sie fanden, gegenüber keinen Werth beizulegen. Wo eine progressive Entwicklung des Processes klinisch und anatomisch stattfand, haben wir diesen Befund nie vermisst und werden sich diese Processe in Leiden nicht anders verhalten als in

Prag. Dass ich mir etwas mehr histologische Technik zutraue, als einem jungen Anfänger, wird mir wohl Niemand verübeln. Liegt es Herrn Professor Rosenstein daran, das von uns geübte Verfahren näher kennen zu lernen, als dies aus der Beschreibung möglich ist, so steht mein Laboratorium zur Verfügung, auch bin ich bereit, seine mit negativem Resultat untersuchten Fälle, falls sie gut reservirt sind, nachzuuntersuchen und ihm Präparate zu schicken. In einer so schwierigen Untersuchung ist es wohl nicht Unbescheidenheit, wenn der Zweifel ausgedrückt wird, ob an den Misserfolgen nicht doch technische Schwierigkeiten eine Rolle spielten.

Was die beiden angeführten Fälle betrifft, so widerspricht der erstere nicht meiner Anschauung; dass auch in den tieferen Theilen der Klappe Mikrokokken in den Lymphspalten vorhanden, ist hier neben der mycotischen Myocarditis verständlich. Im zweiten handelt es sich um eine nach Anthrax (oder Carbunkel?) entstandene mycotische Myocarditis, Zellinfiltration der Klappe und kleine Gerinnsel auf den Klappen. Zugegeben, dass die letzteren wirklich frei von Mikrokokken waren, was beweist dieser Befund? doch nur, dass an der Oberfläche entzündeter Gefässhäute Thromben entstehen können, eine Thatsache, die Niemand bezweifelt und die durch die Arbeiten von Al. Schmidt ihre befriedigende Erklärung findet. Eine andere Frage aber ist es, ob diese Thromben wachsen, zerfallen u. s. w., wie bei der ulcerösen Endocarditis, zu welcher der Fall entschieden gar nicht gehört.

Prag, 20. December. Klebs.

XVIII.

Besprechungen.

1.

E. **Ziegler**, Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkelelemente mit besonderer Berücksichtigung der Riesenzellen. Würzburg. Staudinger. 1875.

Derselbe, Untersuchungen über pathologische Bindegewebs- und Gefässbildung Würzburg. Staudinger. 1876.

Derselbe, Ueber Tuberculose und Schwindsucht. Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. No. 151. 1878.

Wenn ich jetzt erst an dieser Stelle die oben angeführte Reihe von Arbeiten eines jüngeren Forschers aus dem Gebiete der experimentellen Pathologie einer Besprechung unterziehe, so hat dies seinen Grund nicht in einer geringeren Werthschätzung derselben, sondern vielmehr darin, dass die ersten beiden Arbeiten trotz des grossen Interesses, welches sie in methodischer Beziehung für den experimentellen Pathologen besitzen müssen, nicht ohne entschiedene Opposition von meiner Seite besprochen werden konnten, was die aus denselben gezogenen Schlussfolgerungen betrifft. Wir haben es uns in diesen kritischen Besprechungen zur Aufgabe gesetzt, nur solche Arbeiten zu behandeln, welche das in diesem Archiv niedergelegte Material zu ergänzen im Stande sind, oder welche von unserem Standpunkte aus eine entschiedene kritische Zurückweisung nöthig zu machen scheinen. Die ersten Arbeiten von **Ziegler**, der ja längere Zeit in Bern und Würzburg mein Assistent war, und dessen Entwicklungsgang in pathologischen Fragen sich unter meinen Augen, ich will nicht sagen, unter meiner Leitung vollzog, haben stets mein lebhaftestes Interesse in Anspruch genommen, auch wenn ich nicht immer in der Lage war, seinen Schlussfolgerungen zuzustimmen. Jetzt ist es mir eine um so grössere Freude constatiren zu können, dass dieser sich völlig selbstständig entwickelnde Forscher diejenige Bahn einzuschlagen beginnt, welche durch Rathschläge zu befürworten ich Abstand genommen habe, da eine freie, unbeeinflusste Entwicklung in der Haltung gegenüber wissenschaftlichen Fragen werthvoller erscheint, als kritiklose Nachbetung der Ansichten des Lehrers. Vielmehr bin ich überzeugt, dass durch eine solche Zustimmung eines freien Geistes diese Meinungen selbst ein höheres Gewicht erlangen. So begrüsse ich **Ziegler**'s Wandlung in einer mir sehr wichtigen Frage, derjenigen der Tuberculose, als eine werthvolle Bestätigung der eigenen Anschauungen und spreche die Hoffnung aus, dass es uns gestattet sein möge, fortan gemeinsam dem gleichen Ziele zuzustreben.

Eine kurze Angabe des Inhaltes der oben verzeichneten Schriften

wird zeigen, wie in denselben eine allmähliche Umbildung der Ansichten des Autors stattfindet, eine Wandlung, die für denselben nur als ehrenvoll bezeichnet werden kann; denn wer unter uns älteren und jüngeren Arbeitern in dem schwierigen Gebiet pathologischer Forschung dürfte sich wohl rühmen, dass die fortschreitende Erkenntniss nicht auch eine Umgestaltung der anfänglichen Meinungen nach sich gezogen? Müssen wir doch bei der Grösse der Aufgabe unser Lebtage Schüler bleiben und niemals aufhören, immer Neues und Besseres zu suchen und in uns aufzunehmen.

Die erstgenannte Arbeit Ziegler's enthält eine neue, viel versprechende Methode zur Untersuchung pathologischer Gewebsentwicklungen, die als die Plättchenmethode bezeichnet werden kann. Der vortreffliche Gedanke, im Innern des Körpers die sich neu bildenden Gewebe dadurch der Untersuchung zugänglich zu machen, dass man sie sich zwischen zwei Glasplättchen entwickeln lässt, beruhte vielleicht auf der Beobachtung von Paul Bert, die sonst wenig beachtet zu sein scheint, indess stets von mir in meinen Vorlesungen als eine der wichtigsten Thatsachen der Regeneration hervorgehoben wurde, dass macerirter Knochen, einem lebenden Thiere implantirt, von dem Gewebe dieses aus Blutgefässe erhält. Ich zweifle, ob diese Methode schon in allen den Beziehungen verwendet worden ist, für welche sie geeignet sein möchte, und will ich namentlich hervorheben, dass sie mir für das Studium der Entwicklung von Spaltpilzen, vielleicht auch von lebenden Geweben anderer Thiere viel zu versprechen scheint. Namentlich möchte ich ihren Autor an gewisse Versuche erinnern, welche wir zu Vorlesungszwecken in Würzburg machten, um die Wirkung der Schistomyceten am lebenden Thiere zu demonstriren, die aber in der gewählten Form nicht zu dem gewünschten Resultat führten; es wurde damals in jedes Ohr eines Kaninchens ein Röhrchen eingeheilt, von denen das eine lebendige, das andere durch Hitze getödtete Spaltpilze enthielt; die Absicht war, zu zeigen, dass die Veränderungen, welche nach dem Zerbrechen der Röhrchen auftreten, sich unter diesen beiden Bedingungen verschieden verhielten. Die Versuche ergaben nicht das erwartete Resultat, wahrscheinlich weil die Schistomyceten in dem capillaren Glasrohr abstarben. Die Plättchenmethode bietet dagegen die Möglichkeit dar, genau controlirbare Züchtungsversuche dieser Organismen im Thierkörper zu versuchen und möchte ich ihre Verwendung zu diesem Zwecke befürworten. Z. versuchte nun mittelst dieser Methode, unter dem Eindrucke der damals geführten Discussion über die Bedeutung der Riesenzellen für die Tuberculose, die Entscheidung dieser Frage. Als Gegner der von mir schon damals vertretenen Lehre von der Specificität dieser Krankheit, nöthigt ihn der Nachweis der auch unter diesen Bedingungen entstehenden Haufen von Lymphkörperchen und Riesenzellen, die im Verlauf von 35 Tagen noch nicht vascularisirt werden, die Tuberkel als die Folge eines localen Reizzustandes, als eine local begrenzte Entzündung mit Neigung zur Nekrose aufzufassen. Riesenzellen können fehlen oder vorhanden sein, ohne dass hierdurch das Wesen der Bildung eine Beeinflussung erleidet. Die Multiplicität und die progressive Entwicklung der Tuberkel hängt wesentlich von der Bildung zahlreicher Reizungsherde ab, für deren Ent-

stehung gewisse allgemeine constitutionelle Einflüsse maassgebend sein sollen. Länger fortgeführte Plättchenversuche überzeugten indess Ziegler davon, dass auch unter diesen Bedingungen später eine Vascularisation der zwischen den Plättchen sich entwickelnden Gewebe eintreten könne und theilt er die hierher gehörigen Erfahrungen in seiner zweiten Arbeit mit, in welcher auf Grund des neu gewonnenen Beobachtungsmaterials die Weiterentwicklung dieser Bildungen zu wahrem Granulationsgewebe und die völlige Uebereinstimmung mit diesem nachgewiesen wird. Die Furchung des eingewanderten Zellmaterials, die Bildung grosser, z. Th. vielkerniger Zellen, die Umwandlung eines Theiles dieser Zellsubstanzen zu Zwischengewebe, zu homogenen netzartigen Bildungen, dann zu Fasergewebe wirft ein neues Licht auf die Entstehung des Bindegewebes überhaupt und rehabilitirt die älteren Ansichten Kölliker's über die Bildung der Zwischensubstanz, welche freilich später unter dem Einfluss der Secretionstheorie eine Modification erfuhren. Allerdings hat erst Max Schultze der Umwandlungstheorie zum Siege verholfen, doch scheint mir das Verdienst des älteren Forschers nicht genügend berücksichtigt. Ferner liefert Ziegler in seinen Versuchen den untrüglichen Beweis, dass die grossen, plasmareichen Zellen, welche Eberth und Ewetsky in der entzündeten Cornea von den fixen Zellen ableiten, auch aus einer Metamorphose weisser Blutkörperchen hervorgehen können. Andererseits ist immerhin möglich und sogar wahrscheinlich, dass, wenn Regenerationsvorgänge im Gewebe selbst vor sich gehn, auch die fixen Zellen sich an jener Bildung betheiligen. Wenigstens wird dieses nicht durch die Versuche von Z. ausgeschlossen, welche direct über die Genese jener grosszelligen Elemente der Hornhautentzündung natürlich nichts entscheiden können. Ich erinnere daran, dass bei Beobachtung der entzündeten Hornhaut in ihren Anfangsstadien ein Verschmelzen der eingewanderten Zellen mit den fixen von mir beobachtet wurde.

Endlich werden, um nur noch dies hervorzuheben, auch die Beziehungen der oftmals in den Plättchenpräparaten beobachteten Spindelzellen zur Sarkombildung besprochen und dabei der, wie mir scheint sehr vielversprechende Gedanke entwickelt, dass die mangelhafte Umgestaltung derselben zu fertigem Bindegewebe wesentlich auf einer localen Gleichgewichtsstörung zwischen Production und Verbrauch beruhe. Wenn auch die vermehrte Production zunächst in Betracht kommt, so wird doch auch dem verminderten Verbrauch Rechnung zu tragen sein, der vielleicht mit dem Mangel ableitender Lymphgefässe zusammenhängt. — Man sieht, es sind an dem behandelten Objecte eine Menge Anknüpfungspunkte gewonnen, um das Wesen normaler und pathologischer Gewebsentwicklung sicherer festzustellen, als bisher, und vielleicht noch tiefer in das Verständniss einzudringen. Eines vermisste ich indess auch noch in dieser Arbeit, nämlich das Verständniss für den eigentlichen Krankheitsvorgang in genetischer Beziehung, was zwar bei einer rein morphologischen Untersuchung wie die vorliegende, weniger in Betracht kommt, ohne welche indess die Thätigkeit des pathologischen Anatomen meiner Auffassung nach ungebührlich beschränkt wird. —

Um so erfreulicher war mir in der dritten Publication, die nach einem für Aerzte gehaltenen Vortrage ausgearbeitet ist, das unumwun-

dene Zugeständniss von der Bedeutung dieser genetischen Auffassung und der Nothwendigkeit ihrer experimentellen Inangriffnahme. Freilich wird bei uns in Deutschland dieser Grundsatz laut und deutlich genug seit langem gepredigt, aber es wäre zu viel behauptet, wenn man sagen wollte, dass er in das Bewusstsein auch nur der eigentlichen Forscher allseitig eingedrungen sei, geschweige denn, dass die ärztlichen Kreise sich von der Nothwendigkeit dieser Methode überzeugt hätten. Andererseits aber ist in keinem Gebiete so sehr, wie in der experimentellen Medicin ein gewisser Dilettantismus bemerkbar, welcher sowohl auf die Fragestellung, als auf die Ausführung der Versuche, wie am meisten auf die Schlussfolgerungen eingewirkt hat. In dieser Beziehung stehen wir Pathologen weit hinter der Physiologie unserer Tage zurück. Es ist auch wohl nicht zweifelhaft, dass die Ursache davon in der vorherrschenden Entwicklung der morphologischen Seite in pathologischen Untersuchungen zu suchen ist; man mag die Resultate derselben so hoch als möglich taxiren, immer wird man doch im Auge behalten müssen, dass dieselbe nur eine Seite der Fragen berührt. Auch Ziegler ist weit davon entfernt, sich dieser experimentellen Richtung rücksichtslos hinzugeben, ja er unterlässt es sogar, die gegenwärtige Sachlage in der behandelten Frage eingehend zu discutiren; nichtsdestoweniger ist es erfreulich, dass die Entscheidung in derselben mit voller Bestimmtheit dem Experiment zugewiesen wird.

Was den Inhalt des vorliegenden Vortrages betrifft, so muss ich mich über denselben kurz fassen, da er im Wesentlichen ein Resumé der anatomischen Verhältnisse gibt und an denselben versucht wird, die Eintrittsstellen der Affection und deren Verbreitung im Körper zu charakterisiren, in ähnlicher Weise, wie ich dieses vor längerer Zeit unternommen habe. In einer Beziehung ist der Autor aber auf seinem früheren Standpunkte stehen geblieben, nämlich in der Reservirung des Ausdrucks der Tuberculose für solche Processe, in denen Wucherungsknötchen vorhanden sind. Dabei sagt er uns aber nicht, ob er die bekannten Lungenprocesse, welche so häufig bei Phthisikern vorkommen für genetisch zusammengehörig ansieht mit denen, in denen Tuberkelbildung eintritt. Wäre dieses der Fall, so wäre nicht einzusehen, weshalb die verschiedenen Phasen des gleichen Processes durch besondere Namen bezeichnet werden, wie „einfache progressive, infectiöse und endlich tuberculöse Phthise". Ueberdies dürfte die Bezeichnung der Phthise wohl auch andere Processe in sich schliessen, als die gemeinten. Ich gebe gerne zu, dass der Namen der Tuberculose für alle diese, am häufigsten zur Phthise führenden Vorgänge kein ganz glücklicher ist, aber er ist einmal eingebürgert und es lässt sich auch nicht leugnen, dass in demselben die Tuberkelbildung kaum jemals vermisst wird; dies ist wenigstens meine Ueberzeugung, nachdem ich durch viele Jahre dieser Frage meine Aufmerksamkeit gewidmet habe. Besser wäre es wohl, die sog. localen Tuberculosen anders zu bezeichnen. Gerade die Ziegler'schen Arbeiten scheinen diese Nothwendigkeit nahe zu legen.

An einer Stelle spricht Z. seine Verwunderung darüber aus, dass gerade diejenigen, welche die specifische Natur der Tuberculose vertheidigen, in den Tuberkeln kein Entzündungsproduct sehen wollen. Da

ich vielleicht damit gemeint bin, so will ich hier erklären, dass ich es für überflüssig halte, hier von einer Entzündung zu sprechen, weil der Begriff der Entzündung ein durchaus unsicherer ist. Ein Theil der Vorgänge ist gewiss identisch, wie die Zellvermehrung in loco, mag sie in dieser oder jener Weise geschehen; weiterhin ist aber diese Bezeichnung nicht indifferent, weil man sich bei der Entzündung gewöhnt hat, zunächst immer an mechanische Reizungen zu denken und gerade diese Entstehungsursache von den Specifikern entschieden zurückgewiesen wird oder ihr höchstens die Bedeutung einer Hilfsursache zugestanden werden kann.

Eines möchte ich noch hervorheben: Z. gibt für die progressiven tuberculösen Erkrankungen die Wahrscheinlichkeit zu, dass dieselben durch Organismen bedingt werden, aber er will warten, bis die besonderen Pilzformen nachgewiesen sind, bevor er die Specifität derselben anzuerkennen geneigt ist. Morphologisch wird dies vielleicht noch eine Zeit lang Schwierigkeiten haben, insofern gerade hier die allereinfachsten Formen in Betracht kommen; aber können wir denn unser Urtheil über diese praktisch so unendlich wichtige Frage suspendiren, bis alle optischen Schwierigkeiten überwunden sind? Hier gerade meine ich, kommt das Experiment zu seinem Rechte. Können wir, wie mir dies gelungen, mit Züchtungsflüssigkeiten, welche von Tuberkeln abgeleitet sind, dieselben Formen progressiver Tuberculose hervorrufen, wie sie der erkrankte Körper darbot, welchem das zur Züchtung verwendete Knötchen angehörte, so ist doch unzweifelhaft der Beweis geliefert, dass ein proliferationsfähiger Körper, also ein Organismus, der Träger des Giftes ist. Schon lange vor der Entdeckung der Milzbrandbacillen hätte man diese Schlussfolgerung für diese Krankheit machen können, und sie ist ja auch gemacht worden; aber freilich erhielt sie erst ihre wissenschaftliche Bedeutung, nachdem für eine Anzahl von Infectionskrankheiten der anatomische Nachweis der Organismen und der experimentelle ihrer genetischen Bedeutung geliefert war. Was übrigens die Organismen bei Tuberculose betrifft, so sind über dieselben in der That von mir positive Angaben gemacht worden; dass dieselben nicht mehr in die Augen fallende Formen besitzen, dafür kann man mir keine Schuld beimessen. Was noch zu vervollständigen ist, das sind die weiteren biologischen Verhältnisse derselben und ihre systematische Stellung, Fragen, die eben zu ihrer Entscheidung Zeit brauchen, indem die Beziehungen zu ähnlichen Formen sich erst allmählich aus der Beobachtung ergeben werden. Diese Frage lässt sich daher nur im Zusammenhang mit anderen lösen.

Im Schlusssatze überwiegt doch die Ueberzeugung von der einheitlichen und infectiösen Natur der Tuberculose, doch werden für die nur flüchtig angedeutete therapeutische Frage diese Thatsachen leider nicht verwerthet; dass sie indess gegründete Hoffnung geben, auch auf diesem bisher so unfruchtbaren Gebiet zu neuen Indicationen zu führen, ist selbstverständlich. Z. legt wohl noch zu viel Gewicht auf die disponirende Körperconstitution, welche in den meisten Fällen nur einen Deckmantel für die schon eingetretene Krankheit bildet; dies ist wenigstens meine Ueberzeugung. Klebs.

2.

Robert Koch, Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfectionskrankheiten. 1878. F. C. W. Vogel.

Der Verf. hat in einer Reihe künstlicher, durch Uebertragung verschiedener Spaltpilzformen hervorgerufener Thierkrankheiten den auch für die Theorie der menschlichen Infectionskrankheiten äusserst wichtigen Satz weiter erhärtet, dass nämlich jeder besonderen dieser Krankheiten eine besondere Pilzform entspricht, und dass Uebergänge zwischen diesen Pilzformen nicht existiren. Es ist dies genau derselbe Satz von der specifischen Wirksamkeit der Schistomyceten, welchen wir nun seit mehr als 13 Jahren für die menschlichen Infectionskrankheiten unermüdlich verfochten und durch anatomische und experimentelle Nachweise zu erhärten gesucht haben. So sehr wir uns freuen müssen, dass ein bewährter und zuverlässiger Forscher zu Resultaten gelangt ist, welche mit den unserigen übereinstimmen, so muss es doch auffallen, dass derselbe dieses Parallelismus der Anschauungen nicht gedenkt, ja sogar in der allerdings auch sonst unvollständigen literarhistorischen Einleitung die Aufeinanderfolge der betr. Arbeiten in Deutschland folgendermaassen angibt: Rindfleisch (1866), Recklinghausen und Waldeyer (fast gleichzeitig 1871), P. Vogt (1872), Birch-Hirschfeld (1873, „umfassende Untersuchungen"), Klebs (1872), während meine ersten Untersuchungen [1]) über diesen Gegenstand (Pyelonephritis) bereits vor 1866, noch in meiner Berliner Zeit gemacht wurden und die Resultate meiner Untersuchungen über die Schistomyceten bei Schusswunden gleichzeitig mit den Arbeiten Recklinghausen's publicirt [2]), aber an demselben Material, welches wir im deutsch-französischen Kriege gewonnen hatten, angestellt waren. Ausserdem waren zu dieser Zeit meine methodischen Versuche, die genetische Bedeutung dieser Organismen festzustellen, auf welche ja auch Koch Gewicht legt, in ihren Grundzügen festgestellt und zum Theil praktisch durchgeführt. So erhielt Tiegel's Inauguraldissertation über die fiebererregenden Eigenschaften des Microsporon septicum am 12. November 1871 das Imprimatur des Dekans und diejenige von Zahn, „zur Lehre von der Entzündung und Eiterung" am 7. November 1871. Von Hueter und Tommasi, Oertel, Letzerich u. A., die auch Wundinfectionskrankheiten auf ihre mycotische Natur untersucht haben, ist gar nicht die Rede. Ich möchte, indem ich hierauf den ja sonst von mir hochgeschätzten Autor aufmerksam mache, es verhindern, dass, wie er es gethan zu haben scheint, auch spätere Forscher, welche sich mit diesen Dingen beschäftigen, ihre literarische Einsicht aus referirenden Journalen schöpfen, in denen der Ab- oder Zuneigung der Referenten oft ein weiter Spielraum gelassen ist. Wir aber, die sich diesen so schwierigen Arbeiten ernstlich gewidmet haben, sollten auch das Recht eines jeden der Genossen respectiren.

1) Eine genauere historische Darlegung habe ich in meinen „Schusswunden" gegeben. S. 121. Dedication vom 10. November 1871.

2) Schweiz. Corr.-Bl. 1871. 17. August, Reckl. 10. Juni.

Die einzelnen Formen, welche K. bei Mäusen und Kaninchen durch bestimmte Spaltpilze hervorbringen konnte, sind folgende: 1. Septicämie bei Mäusen, im Blut kleine Stäbchen von 0,8—1 μ Länge; 2. Gangrän bei Mäusen, Mikrokokkenketten; von den Stäbchen der Mäuse-Septicämie getrennt durch Ueberpflanzen auf Feldmäuse; 3. käsige Abscesse der Kaninchen: Zooglöahaufen, die älteren, vielleicht abgestorbenen Mikrokokken nicht mehr färbbar (!) wie ich dies für die Endocarditis schon nachgewiesen. Dennoch wirkt der käsige Eiter, welcher keine färbbaren Mikrokokken enthält, infectiös; wie K. meint durch gleichfalls den Farbstoff nicht aufnehmende Dauersporen (S. 54), die indess nicht nachgewiesen sind. 4. Pyämie bei Kaninchen, etwas grössere Mikrokokkenmassen, als bei 3, vorzüglich im Blut. 5. Septicämie bei Kaninchen, ovale Mikrokokken, vorzüglich im Blut, durch Ueberimpfen von anderen Formen gereinigt. 6. Erysipelas bei Kaninchen, zarte Stäbchen in langen Zügen und Ketten, strahlenförmigen Figuren und haarwulstartigen Massen.

Schon diese kurze Uebersicht zeigt, dass 1. Krankheitsprocesse, welche mit demselben Namen bezeichnet werden, durch verschiedenartige Pilzformen hervorgebracht werden (Septicämie bei Mäusen und Kaninchen) und 2. dass die mit Namen aus der Menschenpathologie bezeichneten Formen nicht selten ganz andere Befunde darbieten, als bei den Menschen, so hat das Erysipel (No. 6) mit seinen Stäbchenreihen, gar keine Aehnlichkeit mit dem menschlichen Erysipel mit seinen kettenbildenden Formen, die am meisten an die Formen bei No. 2 erinnern. Mir scheint daher diese Verwendung der Bezeichnungen aus der menschlichen Pathologie bedenklich, zumal der ganze Verlauf dieser künstlichen Thierkrankheiten doch nicht genügend studirt ist und vielleicht auch schwer studirt werden konnte, wegen der Kleinheit der zum Theil zu den Versuchen verwendeten Thiere. Ich halte also dafür, dass der Verf. besser gethan hätte, diese Processe nach den morphologischen Verhältnissen der betr. Pilze zu bezeichnen. Das oben angeführte, theoretisch hochwichtige Resultat wird dadurch keineswegs geschmälert.

Was nun die Methode der Untersuchungen von Koch betrifft, so hat sich derselbe der sehr dankenswerthen Aufgabe unterzogen und sie auch bis zu einem gewissen Grade gelöst, die Mikrokokken und Bakterien so intensiv zu färben und sichtbar zu machen, dass sie auch in vereinzeltem Vorkommen im Gewebe leicht entdeckt werden können. Er irrt freilich auch darin, dass er Recklinghausen die erste Anwendung der $\overline{\mathrm{Ac}}$ zu diesem Zweck zuschreibt, allein dieses ist zu unwesentlich, um dabei zu verweilen; von grösserem Gewicht scheint mir die Behauptung der Unvollkommenheit der Hämatoxylinfärbung. Ich bin gern bereit zuzugestehen, dass die von Weigert erfundene und von Koch benützte Färbung der Schistomyceten durch Anilinfarben glänzendere Bilder gibt, als jene, indess kenne ich 1. ganz unzweifelhafte und zwar nicht abgestorbene Mikrokokken, welche die Anilinfarben nicht fixiren und sich ebenso rasch in $\overline{\mathrm{Ac}}$ oder kohlensaurem Kali entfärben, wie die übrigen Gewebe, — und 2. ist diese Methode nicht so einfach, wie es nach den Aeusserungen von Koch scheinen möchte. Ist es doch eine Thatsache, die K. sehr wohl bekannt ist, dass Weigert, gewiss der vorzüglichste unter den histologischen Färbekünstlern der Gegenwart, nicht immer jene

kunstvollen Doppelfärbungen von Milzbrandbacillen hervorbringen konnte, welche ihm einmal gelangen und unser Aller Bewunderung erregten.

Ich sage dieses nicht, um Koch's Resultate in ihrer Bedeutung irgend wie abzuschwächen, sondern um davor zu warnen, dass Jemand, wenn er mit dieser Methode negative Resultate erlangt, voreilig daraus den Schluss auf Fehlen der Mikrokokken ableitet.

Gewiss ist diese Methode sehr vielversprechend und wird noch weiterer Entwicklung fähig sein, bis jetzt, kann ich nicht umhin wiederholt zu betonen, ist die Untersuchung des frischen Objectes in vielen Fällen die einzig zum Ziel führende, auch werden wir die zuerst von Chauveau versuchte, dann von mir systematisch ausgebildete Methode der Trennung der Organismen von den Flüssigkeiten nicht entbehren können zum Nachweis der pathogenen Natur der ersteren.

Schliesslich ist noch der trefflichen Methode zu erwähnen, welche Koch zur Sichtbarmachung gefärbter Körperchen angewendet hat, nämlich der Gewinnung scharfer Farbenbilder bei diffuser Beleuchtung, wie sie mittelst des Abbé'schen Beleuchtungsapparats namentlich an Zeiss'schen Systemen in ganz vorzüglicher Weise hergestellt werden kann. Die Auslöschung der ungefärbten Theile ermöglicht, wie ich mich vielfach seither überzeugt habe, in der That die Erkennung allerkleinster gefärbter Partikeln in trefflicher Weise. Es gelingt dies aber auch natürlich bei Färbung mit Hämatoxylin, welches ich bei manchen Formen der Schistomyceten sicherer haften gesehen habe, als die Anilinfarbstoffe. Wir erkennen gern diese ingeniöse Methode als eine wesentliche Bereicherung der mikroskopischen Technik an. Klebs.

XIX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

25.

Ueber die Umwandlung der Chinasäure in Hippursäure im Organismus der Säugethiere.

Von

Dr. Ernst Stadelmann.

Seitdem zuerst Lautemann[1]) die Chinasäure $\left(C_6H_7\begin{cases}(OH)_4\\CO-OH\end{cases}\right)$ durch Reduction mit Jodwasserstoff in Benzoesäure übergeführt, sowie die Bildung von Hippursäure im thierischen Organismus nach Fütterung mit jener Säure beobachtet hat, wird diese letztere Umwandlung in den Lehrbüchern der physiologischen Chemie als hervorragendes Beispiel eines im Organismus sich vollziehenden Reductionsprocesses aufgeführt; besonders, da die Angaben von Lautemann bald darauf namentlich durch die Untersuchung von Matschersky[2]) und soweit es die Umwandlung selbst betrifft, auch von Meissner und Shepard[3]) ihre volle Bestätigung fanden. Auch gelang es mehrfach als Quelle der nach dem Genuss verschiedener Pflanzentheile, insbesondere von Früchten, im Harn auftretenden Hippursäure die Chinasäure nachzuweisen.

Lautemann und Matschersky haben ihre Versuche an Menschen und Hunden angestellt und auch an den letzteren eine Ausscheidung von Hippursäure nach Zufuhr von Chinasäure beobachtet. Indess haben sie es unterlassen, den Harn zuvor auf Hippursäure zu untersuchen. — Meissner und Shepard fanden, dass diese

1) Ann. d. Chem. Bd. 125. S. 9.

2) Virch. Arch. Bd. XXVIII. S. 538.

3) Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure im thierischen Organismus. Hannover 1866.

Umwandlung nur bei Menschen, Kaninchen und Ziegen, nicht aber bei Fleischfressern (Hunden) stattfinde.

So besteht über diese Frage noch immer ein gewisser Gegensatz zwischen den Angaben der einzelnen Autoren. Ich stellte es mir zur Aufgabe zunächst die erwähnten Verhältnisse mit Hilfe der von Bunge und Schmiedeberg[1]) zur Darstellung und quantitativen Bestimmung der Hippursäure in thierischen Bestandtheilen angegebenen Methode nochmals einer Prüfung zu unterwerfen und daran Untersuchungen über die Bedingungen der Umwandlung der Chinasäure in Benzoesäure im thierischen Organismus zu knüpfen.

Um nun bei diesen Untersuchungen ein möglichst reines und sicheres Resultat zu erhalten, kam es darauf an, die Ausscheidung von Hippursäure in dem normalen Harn der Versuchsthiere möglichst zu beschränken. Sehr leicht erreicht man dies in den meisten Fällen bei Hunden, indem man ihr Futter auf Fleisch und Milch beschränkt; schwerer jedoch bei Herbivoren. Meissner und Shepard, welche bei den letzteren die Bildung von Hippursäure auf die mit der Nahrung eingeführte Cuticularsubstanz der Pflanzen zurückführen, empfehlen Fütterung mit Moorrüben. Doch haben sie selbst sowie andere Beobachter auch in diesem Falle öfters Hippursäure im Harn gefunden.

Ganz sicher aber unterdrückt man die Bildung und Ausscheidung von Hippursäure bei Kaninchen, wenn man dieselben auf Milchnahrung setzt; und zwar hat man nicht einmal nöthig, wie ich es anfangs that, ihnen die Milch in den Magen zu injiciren, sondern frisch vom Markte gekaufte Thiere fressen, nachdem man sie einen Tag hat hungern lassen, sehr gern bedeutende Quantitäten von Milch (täglich 350—400 C.-Ctm.).

Ich habe auf diese Weise Kaninchen etwa 3 Monate gehalten, während welcher Zeit sie zwar etwas abmagerten, aber immer munter und gesund blieben. —

Die folgenden Versuche dienten dazu, das Verhalten von Hunden und Kaninchen in Bezug auf die Ausscheidung von Hippursäure nach Zufuhr von Chinasäure in den Magen zu constatiren.

1. Versuch.

Einem kräftigen Hunde, der bei Milch und Fleischnahrung etwa 0,1—0,2 Grm. Hippursäure in 24 Stunden ausscheidet, werden auf einmal 2,0 chinasaures Natrium in den Magen injicirt. Der in den nächsten 88 Stunden gelassene Harn enthält im Ganzen etwa 0,2—0,3 Grm. Hip-

1) Dieses Archiv. VI. 3, 4.

pursäure und 0,2 Grm. Benzoesäure.[1] Es hat also keine Vermehrung der Hippursäure nach Zufuhr von Chinasäure stattgefunden. —

2. Versuch.

Einem anderen Hunde, in dessen 24stündigem Harn etwa 0,015 bis 0,02 Hippursäure gefunden wurde, werden 3,0 Grm. chinasaures Natrium in den Magen gebracht.

Der in mehreren Portionen untersuchte Harn von den nächsten 72 Stunden nach der Injection zeigte ebenfalls nicht die geringste Vermehrung von Hippursäure, auch keine Benzoesäure, da ich diesmal den Essigäther nicht über dem Wasserbad, sondern auf der Platte desselben, also bei einer Temperatur von 35—40° hatte abdunsten lassen.

3. Versuch.

Nach 8 Tagen werden demselben Hunde wieder 3,0 chinasaures Natrium in den Magen gebracht, genau mit demselben Resultate. Bei Hunden findet also nach Einführen von Chinasäure in den Organismus keine vermehrte Ausscheidung von Hippursäure statt.

Ich ging nun zu Experimenten an Herbivoren und zwar Kaninchen über.

4. Versuch.

Ein kräftiges Kaninchen hungert einen Tag und bekommt dann täglich per Schlundsonde 160 C.-Ctm. Milch in den Magen injicirt. Nach 3 Tagen wird der sauer reagirende Urin gesammelt und von 24 zu 24 Stunden auf Hippursäure untersucht. Am vierten Tage wird noch eine geringe Menge von Hippursäure gefunden, vom fünften an absolut keine mehr. Hierauf werden dem Kaninchen mit Milch in zwei Portionen im Laufe desselben Tages 2,0 chinasaures Natrium in den Magen injicirt. Der Harn der nächsten 24 Stunden, von welchem ein kleiner Theil verloren geht, enthält Spuren von Hippursäure. Der Harn der zweiten 24 Stunden enthält dagegen eine bedeutende Menge an Hippursäure (0,2 bis 0,25 Grm.). Der Harn der dritten 24 Stunden enthält wieder fast gar keine Hippursäure mehr (0,002—0,003 Grm.). Auch der Urin der vierten 24 Stunden enthält keine Hippursäure.

5. Versuch.

Kaninchen mit Milch gefüttert. Am 6. und 7. Tage der Fütterung nur noch Spuren von Hippursäure (etwa 0,001 Grm.) im Harn. Das

---

1) Die Benzoesäure war nicht als solche ausgeschieden worden, sondern offenbar durch Zersetzung eines Theils der Hippursäure entstanden, da der zum Ausschütteln der letzteren dienende Essigäther bei der vollen Temperatur des Wasserbades abgedampft worden war. Man darf sich durchaus nicht durch Sparsamkeitsrücksichten verleiten lassen, den Essigäther abzudestilliren, weil dann regelmässig eine theilweise Zersetzung der Hippursäure eintritt, indem aus dem Essigäther Essigsäure gebildet wird.

Thier erhält jetzt 2,0 Grm. chinasaures Natrium in den Magen. Der schwach sauer reagirende Harn enthält in den nächsten 24 Stunden eine minimale Menge von Hippursäure (ca. 0,002 Grm.); in den nächsten 24 Stunden auch nur etwa 0,002 Grm. In den weiteren 24 Stunden wird dagegen eine grössere Quantität von Hippursäure (etwa 0,2—0,25) ausgeschieden. Der Harn der vierten 24 Stunden enthält keine Hippursäure.

6. Versuch.

Milch-Kaninchen; 2,0 Grm. chinasaures Natrium in den Magen. Nach 18 Stunden keine Hippursäure im Harn, ebensowenig nach weiteren 24 Stunden; dagegen war der in den nun folgenden 24 Stunden gesammelte Harn ziemlich reich an Hippursäure (0,220 Grm.).

Die Ausscheidung begann also frühestens 42 Stunden nach Darreichung der Chinasäure.

Durch diese identischen Resultate war es sicher gestellt, dass bei Kaninchen auf Einführen von Chinasäure in den Magen vermehrte Ausscheidung von Hippursäure stattfindet. Auffallend war hierbei freilich erstens, dass die Menge an Hippursäure so gering war und im entferntesten nicht der Quantität der eingeführten Chinasäure entsprach; und zweitens, dass die Vermehrung der Hippursäure so spät auftrat, d. h. im ersten Falle nach 24 Stunden, im zweiten nach 48 Stunden.

Um den Ort der Umwandlung der Chinasäure in Hippursäure resp. Benzoesäure im Organismus der Kaninchen zu finden, wurde zunächst Chinasäure ins Blut gespritzt; obgleich es von vornherein nicht sehr wahrscheinlich war, dass die Chinasäure im Blut umgewandelt werde; denn wäre dies der Fall, so hätten wir schon bedeutend früher Hippursäure-Vermehrung im Harn bekommen müssen.

7. Versuch.

Einem Kaninchen, das schon seit längerer Zeit auf Milchnahrung gesetzt ist, und dessen Harn keine Hippursäure enthält, werden ungefähr 0,9 neutrales chinasaures Natrium in die Vena jugularis gespritzt. Der Harn nach 24 Stunden enthält etwa 0,001 Hippursäure; nach weiteren 24 Stunden die ungefähr gleiche Menge.

8. Versuch.

Einem Kaninchen werden nach denselben Vorbereitungen 1,0 neutrales chinasaures Natrium in die Jugularis gespritzt. Im Harn danach keine Hippursäure.

Das Blut ist also nicht der Ort der Umwandlung der Chinasäure in Benzoesäure.

Da es nun schon von vornherein, erstens wegen des Gegensatzes von Hunden und Kaninchen, zweitens wegen des späten Ter-

mins der Hippursäure-Vermehrung wahrscheinlich war, dass im Darme die Chinasäure umgewandelt werde, so wurden folgende Experimente in dieser Richtung angestellt.

9. Versuch.

Einem Kaninchen werden, nachdem der Darm am Pylorus unterbunden ist, 3,0 chinasaurer Kalk in den Darm injicirt. Das Thier stirbt nach 8 Stunden. Der Darminhalt und das Blut werden sorgfältig gesammelt, mit Wasser verdünnt, neutralisirt, erhitzt, angesäuert, um die Eiweissstoffe zur Gerinnung zu bringen, und dann colirt. Im Uebrigen wird die Untersuchung nach der angegebenen Methode von Bunge und Schmiedeberg, aber hier auf Benzoesäure, geführt.

Das Resultat ist vollständig negativ; ebenso wird in dem Harn, der für sich untersucht wird, keine makroskopisch nachweisbare Hippursäure gefunden.

10. Versuch.

Einem Milch-Kaninchen werden 3,0 chinasaurer Kalk in den Darm nach Unterbindung des Pylorustheils des Darms injicirt; die Untersuchung wird wie vorher geführt.

Das Resultat ist vollständig negativ: Keine Benzoesäure, keine Hippursäure. Das Thier hatte 25 Stunden gelebt.

11. Versuch.

Einem Milch-Kaninchen werden 1,0 chinasaures Natrium in den Darm nach Unterbindung des Pylorustheils injicirt. Das Thier lebt 20 Stunden.

Untersuchung wie vorher; dasselbe negative Resultat. —

Da es nachgewiesen ist, dass bei der Pankreasverdauung Reductionsprocesse auftreten, so war es möglich, dass auch die Chinasäure durch den Pankreassaft reducirt werde.

Es wurde daher ein Milch-Kaninchen getödtet, das Pankreas herausgeschnitten, zerrieben, mit wenig warmem Wasser vermischt, 2,0 chinasaurer Kalk hinzugefügt und nun bei Körpertemperatur, d. h. 34—37° die Mischung stehen gelassen bis nach etwa 18 Stunden ein starker Indolgeruch aufgetreten war. Die Untersuchung konnte keine Spur von Benzoesäure nachweisen. Dasselbe Resultat hatte eine Pankreasverdauung mit einem grossen Ochsenpankreas und 1,0 Grm. chinasaures Natrium.

Es wurden ferner die folgenden Versuche angestellt, um das Verhalten der Chinasäure im Magen kennen zu lernen, obgleich es von vornherein unwahrscheinlich erschien, dass hier die Umwandlung in Benzoesäure stattfinde.

12. Versuch.

Einem Milch-Kaninchen, das ungefähr 2 Tage, um den Magen zu entleeren, gehungert hat, wird das Duodenum am Pylorus unterbunden,

dann mit der Schlundsonde 1,0 chinasaures Natrium in den Magen injicirt. Das Thier lebt 18 Stunden. Der Mageninhalt wird mit dem Blute zusammen, wie bei den Darmversuchen, auf Benzoesäure, der Harn auf Hippursäure untersucht.

Das Resultat ist negativ. Den gleichen Erfolg hatten zwei weitere Versuche, bei welchen die Thiere 20 und 24 Stunden lebten.

Da nun die Chinasäure bei normalen Verhältnissen, ebenso wie die eingeführte Nahrung, wohl kaum 24 Stunden im Magen liegen bleiben wird, so kann man ziemlich sicher annehmen, dass die Chinasäure im Magen nicht umgewandelt wird. —

Aus meinen Versuchen ergibt sich zunächst übereinstimmend mit Meissner und Shepard, dass bei Carnivoren nach Zufuhr von Chinasäure keine Hippursäurebildung stattfindet. Bei Herbivoren tritt nach Einverleibung von Chinasäure in den Magen Hippursäure im Harn auf.

Aber erstens ist die Menge viel geringer als der eingeführten Chinasäure entspricht; denn die gewonnene Hippursäure beträgt nur etwa $^1/_{20}$ — $^1/_{10}$ der berechneten Menge; und zweitens tritt sie erst nach verhältnissmässig sehr langer Zeit im Harn auf. Die letztere Beobachtung steht im Widerspruch mit den Angaben von Meissner und Shepard, welche meistens schon nach 2—3 Stunden vermehrte Hippursäure gefunden haben. Doch sind diese Angaben wahrscheinlich auf die von ihnen angewandte unsichere Methode zum Nachweis der Hippursäure zurückzuführen, welche es nicht gestattet, die letztere im Harn vor der Fütterung mit Chinasäure mit Sicherheit zu bestimmen. Auch scheinen die beiden Forscher niemals den Harn vor Anstellung der Versuche auf Hippursäure untersucht zu haben. Ebensowenig theilen sie etwas über die Quantität der gebildeten Hippursäure mit.

Was die Frage nach dem Verbleib der nicht umgewandelten Chinasäure anbetrifft, so lässt sich darüber keine Entscheidung fällen, so lange wir keine Methode zur quantitativen Bestimmung der Chinasäure kennen. Die Ansicht von Meissner und Shepard, dass ein sehr grosser Theil der eingeführten Chinasäure im Blute zu Bernsteinsäure und Kohlensäure oxydirt werde, scheint mir zum mindesten sehr zweifelhaft. Es ist wahrscheinlich, dass die eingeführte Chinasäure auch bei den Herbivoren zum grösseren Theil ungeändert ausgeschieden wird. Von der Annahme müssen wir absehen, dass die Chinasäure nicht in Hippursäure umgewandelt wird, sondern nur eine vermehrte Bildung von Hippursäure anregt. Den Ort der Umwandlung der Chinasäure müssen wir, trotzdem es nicht

gelungen ist, den positiven Beweis dafür zu führen, in den Darm verlegen; denn wie schon mehrmals angeführt ist, beginnt die vermehrte Hippursäureausscheidung sehr spät (erst nach 24—48 Stunden). Es gelang aber niemals, die Thiere nach Unterbindung des Darms länger als 24 Stunden am Leben zu erhalten; sie starben immer, bevor noch die vermehrte Ausscheidung von Hippursäure beginnen konnte. Diese späte Ausscheidung deutet darauf hin, dass die Umwandlung der Chinasäure nur sehr allmählich und zwar im unteren Ende des Darms stattfindet.

Der Pankreassaft hat keinen Einfluss auf die Chinasäure, ebensowenig die Galle, wie sich aus zwei speciell in dieser Richtung angestellten Versuchen ergab. Ob die Umwandlung im unteren Theile des Darms eine Theilerscheinung der allgemeinen durch Fäulnissvorgänge bedingten Reductionsprocesse ist, oder von einer Wirkung besonderer Drüsensecrete abhängig gemacht werden muss, lässt sich zwar nicht mit Sicherheit entscheiden, doch ist die erstere Annahme die wahrscheinlichere. Jedenfalls müssen wir die Ansicht aufgeben, dass die Reduction der Chinasäure im Blute oder den Geweben des Körpers stattfinde. —

Am Menschen habe ich keine Versuche angestellt, da mein eigener Harn, selbst bei grosser Vorsicht im Genuss der Speisen und bei hauptsächlicher Fleischnahrung zu viel Hippursäure enthielt, als dass ich reine Resultate hätte erhalten können.

Strassburg, im Juli 1878.

XX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

26.

Ueber den Einfluss einiger Veränderungen des mütterlichen Bluts und Kreislaufs auf den fötalen Organismus.

Von

Dr. Max Runge,

Assistent an der geburtshülflichen Klinik der Charité zu Berlin.

Die folgenden Untersuchungen behandeln zunächst die Frage, wie sich bei einer Neutralisation der Alkalien im Blute des trächtigen Thieres der fötale Organismus verhält, ob sich auch bei ihm eine Alkaliarmuth ausbildet, oder ob derselbe eine gewisse Selbstständigkeit gegenüber dieser Alteration des mütterlichen Bluts bewahrt. Diese Frage schien deshalb von Interesse zu sein, weil ihre Lösung hoffen liess, besonders Einblicke in den Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht zu thun. An die Beantwortung dieser Frage schloss sich dann die Untersuchung über den Einfluss der Kohlensäurevergiftung der Mutter auf die Frucht an. Das Resultat der Arbeit führte weiter auf ein Gebiet, welches für die Lebensexistenz des Fötus im Uterus von grösster Bedeutung ist, nämlich auf den Einfluss der Erniedrigung des Blutdrucks im arteriellen System der Mutter auf das Leben der Frucht.

1. Man macht das Blut eines Kaninchens am leichtesten alkaliarm nach der von Walter[1]) angegebenen Methode durch Zufuhr von verdünnter Salzsäure. Injicirt man in den Magen eines Kaninchens allmählich 1 Gramm Chlorwasserstoff pro Kilogramm Thier von einer so stark verdünnten Lösung, dass dieselbe keine ätzende Wirkung auf die Schleimhaut erzeugt, so stirbt das Thier nach einer gewissen

1) Ueber die Wirkungen der Säure auf den thierischen Organismus. Dieses Archiv. Bd. VII. S. 148.

Zeit unter ganz bestimmten Erscheinungen, unter denen eine Reizung des Respirationssystems, dem eine Lähmung folgt, und ein enormes Sinken des Blutdrucks besonders in den Vordergrund tritt. Macht man unmittelbar vor dem Tode des Thieres eine Blutentziehung und prüft die Reaction, so zeigt sich dieselbe äusserst schwach, aber stets noch wahrnehmbar alkalisch.

Es geht aus der Arbeit von Walter mit überzeugender Klarheit hervor, dass alle Symptome und der Tod bei der Säurevergiftung allein auf Rechnung der Alkaliarmuth des Bluts zu setzen ist, denn injicirte er einem solchen mit Säure vergifteten Thiere in eine Vene eine Lösung von Natriumcarbonat, so verschwanden alle Vergiftungserscheinungen rasch und das Thier blieb am Leben.

Um nun das Verhalten des Fötus bei der Alkaliarmuth des mütterlichen Organismus festzustellen, wurden hochträchtige Kaninchen nach dem von Walter angegebenen Verfahren durch Injection einer 0,8 proc. Salzsäurelösung in den Magen vergiftet. Die Thiere erhielten gewöhnlich Abends $^1/_3$ der erforderlichen Dosis, am nächsten Morgen das zweite und am Nachmittag den Rest. Unmittelbar nach der letzten Gabe waren die Vergiftungserscheinungen meist deutlich ausgesprochen. Liess man das Thier nun sterben und öffnete unmittelbar nach dem letzten Athemzuge den Uterus, so fand man die Früchte stets abgestorben, ebenso wurden dieselben aber todt extrahirt, wenn der Uterusschnitt bei Lebzeiten des Mutterthieres vorgenommen wurde, sobald die tiefe mühsame Respiration einer oberflächlichen Platz gemacht hatte und das Thier seine Fähigkeit sich von der Stelle zu bewegen, vollständig eingebüsst hatte. Oeffnete man dagegen in einem früheren Stadium der Vergiftung, wenn die eingetretene Dyspnoe das einzige Zeichen der beginnenden Intoxication bildete, so fanden sich die Jungen allemal völlig lebensfrisch.

Das Blut der vor dem Tode der Mutter abgestorbenen Jungen bot nun stets eine durchaus normale Alkalescenz dar, während das Blut der Mutter eine äusserst schwache oft erst nach längerer Einwirkung desselben auf das Reagenspapier zu Tage tretende Blaufärbung erzeugte. Die Section der todten Früchte ergab übereinstimmend grosse und zahlreiche subpleurale und subpericardiale Ekchymosen, häufig auch eine abnorme Blutfülle der Lungen.

Dieser constante Befund liess folgende Schlüsse zu:

1. Der Tod der Frucht bei der Säurevergiftung der Mutter ist nicht durch einen Mangel an Alkalien im fötalen Blut bedingt.

2. Die subpleuralen Ekchymosen und die Blutfülle der Lungen der vor dem Tode der Mutter abgestorbenen Früchte machen es im

hohen Grade wahrscheinlich, dass die Frucht vor ihrem Tode vorzeitige Athembewegungen ausgeführt hat.

2. Der weiteren Ermittelung der Todesursache des Fötus bei dieser Art der Salzsäurevergiftung stellten sich nun Schwierigkeiten entgegen. Man konnte nur auf dem Wege dieselbe zu fördern hoffen, wenn man die Natur dieser Säurevergiftung näher analysirte, namentlich das Moment zu finden suchte, welches als Folge der Alkalientziehung die genannten zum Tode führenden Veränderungen bewirkt und in der Arbeit von Walter noch unermittelt blieb.

Die Organe, welche von den Folgen der Alkaliarmuth des Bluts betroffen wurden, sind, wie Walter nachgewiesen hat, in erster Linie das Respirationscentrum und die Gefässe. Am ersteren documentirt sich eine Reizung, dem eine Lähmung folgt. Ziemlich parallel mit dieser tritt ein starkes Sinken des Blutdrucks ein. Die Herzthätigkeit erlischt ganz zuletzt, wenn Respiration und Blutdruck bereits auf ein Minimum gesunken sind. Dass das Sinken des Blutdrucks, im Wesentlichen von einer Lähmung der Gefässe abhängt, beweisen Versuche, welche von Walter angestellt, aber in seiner Arbeit nicht publicirt und von mir wiederholt sind. Lässt man bei einem im letzten Stadium der Säurevergiftung sich befindenden Thiere Erstickung eintreten, so findet keine Steigerung des Blutdrucks statt, obgleich die Erhebungen des Pulses an der Blutdruckcurve darauf hinweisen, dass die Herzthätigkeit noch gut von Statten geht. Man kann daher annehmen, dass gleichzeitig mit Abnahme der Functionsfähigkeit des Respirationscentrums auch die Centren für die Gefässnerven unerregbar werden, und dass der Tod gleichsam von zwei Seiten her durch Insufficienz der Respiration und Circulation herbeigeführt wird.

Bei der Discussion der Frage nach dem Factor, welcher bei der Alkaliarmuth des Blutes die Lähmung der genannten Theile des centralen Nervensystems bewirkt, musste man sich von vornherein klar sein, *dass ein Sauerstoffmangel des Bluts als Ursache der geschilderten Veränderungen nicht angesprochen werden konnte*, denn die von Walter ausgeführten Blutgasanalysen ergaben niemals eine Veränderung des Gehaltes an Sauerstoff, selbst dann nicht, wenn die Blutentziehung in den höheren Stadien der Vergiftung fast während der Agone vorgenommen wurde.

3. Sehr plausibel erschien die Idee, dass *der gesammte Symptomencomplex durch Ueberladung des Bluts mit freier, d. h. absorbirter Kohlensäure erzeugt würde.* Im normalen, alkalisch reagi-

renden Blut ist bekanntlich nur wenig freie Kohlensäure enthalten. Sie entspricht einer Spannung von 6—7 pCt. Werden nun die Carbonate durch die zugeführte Säure neutralisirt, so kann die Menge der freien Kohlensäure zunehmen, weil sie kein bindendes Alkali mehr vorfindet. Demnach würde der Säuretod auf eine Vergiftung des Organismus mit freier Kohlensäure zurückzuführen sein, eine Idee, welche durch die Veränderungen des Respirationssystems bei der Säurevergiftung unterstützt wurde und bei deren Richtigkeit auch für das Absterben der Jungen vor dem Tode des Mutterthieres sofort eine Erklärung gefunden war.

Versuche zur Entscheidung dieser Frage wurden folgendermaassen unternommen. Bei einer Reihe von Kaninchen, welche mit Säure vergiftet waren, wird eine bestimmte Menge atmosphärischer Luft in die Bauchhöhle injicirt, in derselben gewisse Zeitabschnitte gelassen und dann unter Quecksilber aufgefangen. Misst man nun den Procentgehalt der Kohlensäure in dem aufgefangenen Gas, so gewinnt man einen relativen Maassstab für die Menge der freien Kohlensäure im Blut, denn mit dem Wachsen derselben im Blut muss auch die Spannung in allen anderen Theilen des Körpers zunehmen.

Der Einwand von Strassburg[1]), dass man seröse Höhlen nicht als Ort zur Messung der Kohlensäurespannung wählen dürfe, da die äusseren Schichten der Höhle durch den Contact mit Luft unter Säuerung absterben und Kohlensäure freiwerden lassen, ist für diesen Fall nicht zutreffend, da die Innenfläche der Bauchhöhle und die Oberfläche der Bauchorgane im normalen Thiere auch zu Ende des Versuchs stark alkalisch reagirte. Die in diesem Fall etwa durch geringe Säurebildung in die Bauchhöhle gelangte Kohlensäure muss aber beim längeren Verweilen der Gase in derselben bald eine Ausgleichung erfahren. Ebenso verhält es sich bei der Säurezufuhr. Die folgenden Versuche thun dar, dass das Freiwerden der Kohlensäure durch die zugeführte Salzsäure, die auch eine Neutralisation der Alkalien an der Oberfläche der Bauchhöhle bewirkt, auf den Kohlensäuregehalt der eingeschlossenen Gase ohne Einfluss ist.

Die Kaninchen wurden in Rückenlage fest aufgebunden. Nachdem ein etwa 1 Ctm. langer Hautschnitt in der Mitte der Bauchwand ausgeführt ist, wird eine kleine Incision in der Linea alba bis durch das Peritoneum gemacht. Durch diese führt man eine gläserne Canüle in die Bauchhöhle, welche durch zwei sorgfältig gelegte Ligaturen, von denen die eine Muskeln und Fascien, die

1) Die Topographie der Gasspannungen in dem thierischen Organismus. Inauguraldissertation. Bonn 1872. S. 27. Pflüger's Arch. Bd. VI. S. 91.

zweite die Haut fasst, befestigt wird. Die Canüle setzt sich nach aussen in einen kurzen Gummischlauch fort, durch welchen mittelst eines Kautschukballons ca. 50 C.-Ctm. Luft in die Bauchhöhle getrieben werden, worauf man den Schlauch durch eine Klammer schliesst. Nach mehrstündigem Aufenthalt der Luft in der Peritonealhöhle wird dieselbe unter Quecksilber aufgefangen. Durch Oeffnen der Klammer und kräftigen Druck auf die Bauchwand des Thieres entweicht die Luft leicht. Die jedesmal schliesslich vorgenommene Section des Thieres constatirte stets die Intactheit der in der Bauchhöhle befindlichen Organe. Die Sauerstoffbestimmung des entnommenen Gases geschah, wo sie ausgeführt ist, durch Absorption mit Kaliumpyrogallat nach der von Bunsen angegebenen Weise.

Messungen der Kohlensäurespannung beim normalen Kaninchen in der Bauchhöhle sind schon von Sertoli[1]) ausgeführt. Die von ihm gefundenen Zahlen mögen hier eine Stelle finden:

	Zeitdauer des Aufenthaltes des Gases in der Bauchhöhle in Stunden:	CO_2-Gehalt:	O-Gehalt:
1.	1/2	3,21	14,52
2.	1	4,71	14,58
3.	1	6,30	—
4.	2	7,23	11,00
5.	1	11,01	3,35

Hieraus kann man eine normale Spannung der Kohlensäure von 6,52—7,23 annehmen.

Um weitere Anhaltspunkte zu gewinnen, wurden von mir zwei solche Versuche in derselben Weise ausgeführt.[2])

Versuch 1.

Kleines Kaninchen, Injection von Luft in die Bauchhöhle. 12 Mittags: Injection.

4 1/2 Nachmittags: 1. Gasentziehung.

Angewandtes Gas Vol. 22,431
Nach Absorption der Kohlensäure 20,876
woraus sich ergibt . . . . . 6,9 pCt. Kohlensäure.

Zeitdauer 4 1/2 Stunden.

6 Nachmittags: 2. Gasentziehung.

Angewandtes Gas 18,786
Nach Absorption der Kohlensäure . 17,617
Nach Absorption des Sauerstoffs . 16,795, woraus sich ergibt:

6,2 pCt. Kohlensäure,
4,3 pCt. Sauerstoff,
89,4 pCt. Stickstoff.

Zeitdauer = 6 1/2 Stunden.

1) Med.-chem. Untersuchungen von Hoppe-Seyler. Berlin 1866. S. 355.

2) Ein Theil der Gasbestimmungen dieser Arbeit ist in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Hans Meyer ausgeführt.

Versuch 2.

Kleines Kaninchen, Injection von Luft in die Bauchhöhle. 12 1/2 Mittags Injection.

4 1/2 Nachmittags: 1. Gasentziehung.
Angewandtes Gas Vol. 16,904
Nach Absorption der Kohlensäure 15,558
Woraus sich ergibt . . . . . 7,9 pCt. Kohlensäure.
Zeitdauer 4 Stunden.

6 1/2 Nachmittags: 2. Gasentziehung.
Angewandtes Gas 2,828
Nach Absorption der Kohlensäure 2,542
Woraus sich ergibt . . . . . 10,1 pCt. Kohlensäure.
Zeitdauer 7 Stunden.

Wir erhalten demnach aus allen 9 Versuchen in der Bauchhöhle eine Kohlensäurespannung, die im Minimum 3,21 pCt., im Maximum 11,01 pCt. Kohlensäure entspricht, woraus sich ein Mittel von 6,96 pCt. Kohlensäure ergibt.

In derselben Weise wurden Spannungsversuche an Kaninchen, welche durch Säure vergiftet waren, vorgenommen. Die Thiere erhielten pro Kilogramm 1 Grm. Chlorwasserstoff einer 0,8 proc. Salzsäurelösung in drei Zeitabschnitten nach der oben geschilderten Weise. Kurz nach der zweiten Gabe wurde die Canüle in die Bauchhöhle eingeführt und die Luft eingeblasen. Die dritte Gabe erfolgte dann durchschnittlich 3 Stunden später. Bei einigen Thieren, welche nicht durch Fütterung mit Weizengraupe auf den Versuch vorbereitet waren, war noch eine vierte Gabe nöthig, um die Vergiftungssymptome zu erzeugen, so dass die Dosis von 1 Grm. Chlorwasserstoff um einige Decigramme überschritten wurde. Die Gasentziehung wurde so spät als möglich, meist kurz vor dem Tode der Thiere vorgenommen.

Versuch 3.

2000 Grm. schweres Kaninchen.

15/3. 6 Uhr Abends 0,6 Grm. Chlorwasserstoff einer 0,8 proc. Lösung.
16/3. 12 Mittags 0,6 Grm. Injection von Luft in die Bauchhöhle.
3 Nachmittags 0,4 Grm.
5 1/2 „ 0,6 Grm. Die Dyspnoe beginnt.
7 1/4 „ Gasentziehung. Die Vergiftungssymptome sind nur leicht ausgesprochen, das Thier bewegt sich noch selbstständig vom Fleck.

Angewandtes Gas 9,6175
Nach Absorption der Kohlensäure 9,0788
Gehalt an Kohlensäure . . . . 5,6 pCt.

Zeitdauer des Aufenthaltes des Gases in der Bauchhöhle 7 1/4 Stunden.

Versuch 4.

1600 Grm. schweres Kaninchen.

15/3. 6 Abends 0,4 Grm. Chlorwasserstoff einer 0,8 proc. Lösung.
16/3. 12 Mittags 0,4 Grm. Injection von Luft in die Bauchhöhle.
3 Nachmittags 0,4 Grm. Deutliche Dyspnoe.
5 1/2 „ 0,6 Grm.
6 „ Schwanken des Thieres.
6 1/2 „ Gasentziehung. Während das Gas aufgefangen wird, stirbt das Thier.

Angewandtes Gas 10,447
Nach Absorption der Kohlensäure 9,407
Gehalt an Kohlensäure . . . . 10 pCt.

Zeitdauer des Aufenthalts des Gases in der Bauchhöhle 5 1/2 Stunden.

Versuch 5.

2200 Grm. schweres Kaninchen.

18/3. 6 Abends 0,7 Grm. Chlorwasserstoff einer 0,8 proc. Lösung.
19/3. 10 3/4 Vormittags 0,6 Grm. Injection von Luft in die Bauchhöhle.
3 1/4 Nachmittags 0,7 Grm.
5 1/4 „ Starke Dyspnoe. Schwanken des Thieres. Gasentziehung. Stirbt unmittelbar nach derselben.

Angewandtes Gas 11,245
Nach Absorption der Kohlensäure 10,310
Nach Absorption des Sauerstoffs . 9,311
Kohlensäure . 8,3 pCt.
Sauerstoff . . 8,9 „
Stickstoff . . 82,8 „

Zeitdauer des Aufenthaltes des Gases in der Bauchhöhle 7 1/2 Stunden.

Versuch 6.

1950 Grm. schweres Kaninchen.

26/3. 5 Abends 0,7 Grm. Chlorwasserstoff einer 0,8 proc. Lösung.
27/3. 12 Mittags 0,7 Grm. Injection von Luft in die Bauchhöhle.
3 1/4 Nachmittags besteht bereits starke Dyspnoe, das Thier vermag sich nicht vom Platz zu bewegen. Zur Controle wird Blut vom Thier entnommen. Die Reaction ist scheinbar neutral, erst bei längerer Berührung des Bluts mit dem Papier tritt eine schwache Blaufärbung zu Tage. Die Oberfläche des Darms ist schwach alkalisch, Gasentziehung.

Angewandtes Gas 23,315
Nach Absorption der Kohlensäure 20,987
Nach Absorption des Sauerstoffs . 19,124
Kohlensäure . 10 pCt.
Sauerstoff . . 8 „
Stickstoff . . 82 „

Zeitdauer des Aufenthaltes des Gases in der Bauchhöhle 3 1/4 Stunden.

Versuch 7.

2600 Grm. schweres Kaninchen.
26/3. 5 Abends 0,7 Grm. Chlorwasserstoff einer 0,8 proc. Lösung.
27/3. 12 Mittags 0,8 Grm. Injection von Luft in die Bauchhöhle.
4 Nachmittags 0,7 Grm. Deutliche Dyspnoe.
6 „ 0,7 Grm.
7 „ Das Thier fällt um. Gasentziehung.
Angewandtes Gas 16,403
Nach Absorption des Sauerstoffs . 14,595
Nach Absorption des Sauerstoffs . . 13,414
Kohlensäure . 11 pCt.
Sauerstoff . . 7,2 „
Stickstoff . . 81,8 „
Zeitdauer des Aufenthalts des Gases in der Bauchhöhle 7 Stunden.

Versuch 8.

2250 Grm. schweres Kaninchen.
8/4. 5 Abends 0,7 Grm. Chlorwasserstoff einer 0,8 proc. Lösung.
9/4. 12 Mittags 0,7 Grm. Injection von Luft in die Bauchhöhle.
3¼ Nachmittags 0,7 Grm.
6 „ 0,6 Grm.
7½ „ 0,6 Grm. Das Thier zeigt zwar etwas Dyspnoe, ist aber sonst vollständig munter.
8 Nachmittags Gasentziehung. Der Zustand des Thieres hat sich nicht verändert.
Angewandtes Gas 16,185
Nach Absorption der Kohlensäure . 15,370
Gehalt an Kohlensäure . . . . 5 pCt.
Zeitdauer des Aufenthalts des Gases in der Bauchhöhle 8 Stunden.
Am 10/4. Morgens wird das Thier noch vollständig munter gefunden.

Der besseren Uebersicht halber mögen die Resultate der Versuche geordnet nach dem Grade der Intoxication in folgender Tabelle zusammengestellt werden:

No. des Versuchs.	Zeitdauer des Aufenthalts der Luft in der Bauchhöhle.	Grad der Säurevergiftung.	Procentgehalt an Kohlensäure.	Procentgehalt an Sauerstoff.
8	8 Stunden.	Sehr geringe, nicht tödtliche Vergiftung.	5	—
3	7¼ „	Beginnende, leichte Vergiftung.	5,6	—
6	3¼ „	Hoher Grad der Vergiftung.	10	8
7	7 „	Kurz vor dem Tode.	11	7,2
5	7½ „	Stirbt unmittelbar nach d. Gasentziehung.	8,3	8,9
4	5½ „	Stirbt während der Gasentziehung.	10	—

Eine Zunahme der Kohlensäurespannung in Folge der Säurezufuhr ist nach den Ergebnissen dieser Versuche zweifelhaft. Wenn

sie stattfindet, so ist sie jedenfalls sehr gering. Für eine Steigerung spricht der Umstand, dass mit zunehmendem Grad der Vergiftung und unabhängig von der Zeitdauer des Aufenthalts der Luft in der Bauchhöhle die Werthe für die Kohlensäure grösser werden, woraus dann auf eine entsprechende Zunahme der Kohlensäurespannung im Blut geschlossen werden kann.

4. Die Frage nun, ob diese geringe Zunahme der freien Kohlensäure genügt, um die oben geschilderten Veränderungen der centralen Apparate bei der Säurezufuhr als Einfluss der Kohlensäure zu deuten, konnte allein durch *vergleichende Versuche über das Verhalten der Kohlensäurespannung bei Thieren entschieden werden, welche man ein Gasgemenge von Kohlensäure und Sauerstoff athmen liess*, in welchem der Gehalt des letzteren mindestens dem in der atmosphärischen Luft gleichkommt. Dann liess sich auch darüber ein Urtheil gewinnen, ob der Tod des Fötus bei der Säurevergiftung durch ein wenn auch nur geringes Anwachsen der freien Kohlensäure im mütterlichen Blut bedingt werde. Allerdings war es schon von vornherein im Hinblick auf die unbedeutende Zunahme der Kohlensäurespannung unwahrscheinlich, dass die beobachteten Symptome als Kohlensäurewirkung aufzufassen seien. Trotzdem erschien es von Interesse, die Erscheinungen der reinen Kohlensäureintoxication und die bei derselben auftretende Spannung des genannten Gases in den Geweben in vergleichender Weise mit der Säurevergiftung einem genaueren Studium zu unterziehen. Ich hebe ausdrücklich hervor, dass die folgenden Versuche mit Kohlensäureinhalationen nicht zu dem Zweck unternommen sind, die Kohlensäurevergiftung als solche zu untersuchen. Ausser von anderen Autoren ist dieselbe in neuester Zeit besonders von Paul Bert[1]) durch exacte Experimente studirt worden.

Mir kam es hauptsächlich darauf an, das Verhalten des fötalen Organismus bei der reinen Kohlensäurevergiftung kennen zu lernen. Dazu aber mussten einige bisher weniger bekannte Verhältnisse dieser Intoxication, wie sie am erwachsenen Thier zur Wahrnehmung kommen, näher berücksichtigt werden, so namentlich das Verhalten des Gefässnervencentrums, welches, wie erwähnt, bei der Alkalientziehung in Folge von Salzsäurezufuhr in so erheblichem Maasse in Mitleidenschaft gezogen wird.

---

1) La pression barométrique. p. 982 ff. Paris 1878. — Die Arbeit von Herter und Friedländer, Ueber die Wirkung der Kohlensäure auf den thierischen Organismus (Zeitschrift f. physiol. Chemie. II. S. 99) ging mir erst nach Abschluss der folgenden Versuche zu.

Die Versuche nach dieser Richtung wurden folgendermaassen ausgeführt. Ein möglichst starkes Kaninchen wird in Rückenlage aufgebunden, darauf die Tracheotomie ausgeführt und die eingelegte T-förmige Cantile mit dem Inhalt eines Spirometers nach Waldenburg, in welchem sich eine Mischung von 1 Volum. Sauerstoff und 2 Volum. Kohlensäure befindet, in Verbindung gebracht. Um die Athmung möglichst wenig zu belasten und die Exspiration nach aussen zu erleichtern, wurde folgende Vorrichtung eingeschaltet. Von dem Spirometer führt ein Schlauch das Gas zu einer Waschflasche, deren abführendes Rohr durch einen Hahn verschliessbar ist. Dieses Rohr endigt in eine Thierblase, welche im feuchten Zustande sich durch das eintretende Gas leicht ausdehnt. Das von der Blase abführende Rohr tritt in ein zweites weiteres, welches dann direct in die T-förmige Tracheacantile übergeht. An der Stelle, wo das dünne Rohr in das weitere eingelassen ist, befindet sich ein Ventil. Dasselbe besteht aus einem kleinen Blättchen von Guttaperchapapier, welches am oberen, schräg abgeschnittenen Ende des aus der Blase austretenden dünnen Rohrs in der Art befestigt ist, dass es den Austritt des Gases von der Blase zur Trachea gestattet, in umgekehrter Richtung aber einen guten Verschluss gegen die Blase hin bildet. Ein Ventil von gleicher Construction befindet sich am zweiten, freien Ende der T-förmigen Cantile. Dieses öffnet sich durch den Exspirationsstrom und schliesst sich bei der Inspiration. Sorgt man für beständige Füllung der Blase mit Gas, so athmet das Thier ohne die geringste Belastung aus derselben durch das sich öffnende erste Ventil, während der Exspirationsstrom an demselben ein Hinderniss findet und seinen Weg durch das zweite Ventil nach aussen nimmt. Will man das Thier zwischendurch atmosphärische Luft athmen lassen, so geschieht dies durch einfaches Oeffnen des zweiten Ventils. An demselben Ort kann man auch künstliche Athmung in Scene setzen, ohne den ganzen Apparat auszuschalten. Damit die Ventile gut spielen, ist es nöthig, dieselben etwas feucht zu erhalten, was beim ersten nicht der Atmosphäre ausgesetzten Ventil die Exspiration des Thieres selbst besorgt. Diese geschilderte Anordnung bewährte sich bei allen Athmungsversuchen ausgezeichnet.

Nach Ausführung der Tracheotomie wurde der Blutdruck in der Carotis genommen. Die Aufzeichnung desselben geschah an einem Kymographion mit fortlaufender Papierabwicklung. Diese in der geschilderten Weise vorgenommenen Athmungsversuche ergaben ein ausgezeichnetes Bild der Kohlensäureintoxication, welches mit dem

von Paul Bert beschriebenen völlig übereinstimmt. Zwei dieser Versuche mögen in tabellarischer Uebersicht hier angeführt werden.

Versuch 9.

Grosses Kaninchen. Tracheotomie. Rechte Carotis in Verbindung mit dem Kymographion. Athmung einer Mischung von 1 Vol. Sauerstoff und 2 Vol. Kohlensäure.

Zeit in Min.	Zeit in Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Respiration in 1 Minute.	Bemerkungen.
0	5	120	43	112	Luftathmung.
1	0	140	16	—	Beginn der Gasathmung.
1	30	—	—	—	Vollständige Narkose.
6	0	96	—	—	Cornea reactionslos.
10	0	62	33	10	
10	7	—	—	—	5 Athemzüge Luft, dann wieder Gasathmung.
10	30	86	32	—	
11	15	52	31	—	
12	30	—	—	—	5 Athemzüge, dann wieder Gasathmung. Andauernde Narkose.
13	10	90	27	—	
15	—	31	22	8	
21	—	14	—	7	5 Athemzüge Luft.
21	30	90	30	12	Versuch beendet.

Versuch 10.

Grosses Kaninchen. Tracheotomie. Rechte Carotis in Verbindung mit dem Kymographion. Athmung eine Mischung von 1 Vol. Sauerstoff und 2 Vol. Kohlensäure.

Zeit in Min. u. Sec.		Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
0	15	136	39	Luftathmung.
1	—	144	40	
2	—	140	31	Beginn der Gasathmung.
4	—	180	26	Vollständige Narkose.
6	—	145	28	
9	—	132	27	
10	—	122	29	
12	—	108	31	
20	10	86	21	
29	—	—	—	Luftathmung
—	10 nach der Luftathmung.	110	26	
—	55	116	22	Das Thier kommt unter lebhaften Bewegungen zu sich
2	—	135	24	
10	—	140	32	
10	30	—	—	Gasathmung.
0	30 nach der Gasathmung.	160	20	
1	40	132	26	Vollständige Narkose.
4	—	100	25	
6	20	80	24	
6	40	—	—	Trachealverschluss.
6	50	77	21	
7	30	72	23	
7	50	64	20	
7	70	42	11	Versuch beendet.

Nachdem ich mir durch diese und ähnliche Versuche ein Bild der Kohlensäureintoxication geschaffen hatte, wurde sofort zu denjenigen Versuchen, welche zur Ermittlung der Spannung der Kohlensäure in den Geweben während der Athmung obigen Gemisches dienen sollten, übergegangen.

Nach Aufbindung der Kaninchen wurde in der oben angegebenen Weise Luft in die Bauchhöhle injicirt, dann die Tracheotomie ausgeführt und die Canüle mit der geschilderten Anordnung in Verbindung gebracht.

Versuch 11.

Grosses Kaninchen. Luft in die Bauchhöhle injicirt. Tracheotomie. Athmung von 1 Vol. Sauerstoff und 2 Vol. Kohlensäure.

Zeit h.	m.	Respiration in 1 Minute.	Bemerkungen.
4	10	80	Beginn der Gasathmung.
4	11	36	Narkose.
4	12	28	
4	15	40	
4	20	22	
4	30	10	
4	40	7	Die Athmung steht still. Künstliche Respiration.
4	55	—	Normale Athmung.
5	—	—	Gasentziehung.
			Angewandtes Gas 13,937
			Nach Absorption der Kohlensäure . 10,266
			Gehalt an Kohlensäure . . . . . 26,3 pCt.

Dieser Versuch zeigte die Schwierigkeiten ohne Aufzeichnung des Blutdrucks den Grad der Vergiftung richtig zu bemessen und zu leiten. Es wurde daher von jetzt an der Blutdruck notirt, um jeden Augenblick über den Zustand des Thieres orientirt zu sein und nicht plötzlich vom Tode desselben überrascht zu werden. Es galt hierbei als Aufgabe, die Thiere möglichst lange Zeit in tiefe Intoxication zu erhalten. Sank der Blutdruck so tief, dass eine Befürchtung fürs Leben des Thieres eintrat, so liess man dasselbe ein paar Züge Luft athmen. Diese zeitweise Luftzufuhr durfte immer nur eine geringe sein, damit das Thier andauernd in der tiefen Narkose verharrte. Der Blutdruck ist ein ausgezeichnetes Barometer für den Zustand des Thieres, er zeigt genau den Grad der Intoxication an. Regelt man daher die Zufuhr der Mischung und der atmosphärischen Luft derart, dass der Blutdruck auf einer bestimmten Höhe bleibt, so kann man lange Zeit hindurch denselben Grad der Vergiftung innehalten.

Versuch 12.

Grosses Kaninchen. Injection von Luft in die Bauchhöhle. Blutdruck der Carotis. Athmung eine Mischung von 1 Vol. Sauerstoff und 2 Vol. Kohlensäure.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Respiration in 1 Minute.	Bemerkungen.
0	0	120	35	110	Luftathmung.
2	—	—	—	—	Beginn der Gasathmung.
2	5	130	17	—	Grosse Unruhe des Thieres.
2	50	—	—	—	Narkose.
5	—	140	38	—	
10	—	120	33	80	
15	—	86	—	20	
20	—	68	32	12	
25	—	70	—	10	
30	—	65	33	20	
40	—	44	—	10	
55	—	50	—	—	Erste Gasentziehung. Temperatur in ano 35,5. Angewandtes Gas . . . . . . 15,086 Nach Absorption d. Kohlensäure 11,466 Nach Absorption des Sauerstoffs 10,064 Kohlensäure 24 pCt. Sauerstoff . 9,2 pCt. Stickstoff . 66,8 pCt.
65	—	20	25	8	
70	—	36	—	—	
72	—	18	—	—	Zweite Gasentziehung. Unmittelbar nach derselben stirbt das Thier. Angewandtes Gas . . . . . . 19,000 Nach Absorption d. Kohlensäure 11,880 Nach Absorption des Sauerstoffs 10,303 Kohlensäure 37,5 pCt. Sauerstoff . 8,3 pCt. Stickstoff . 54,2 pCt.

Versuch 13.

Grosses Kaninchen. Injection von Luft in die Bauchhöhle. Blutdruck in der Carotis. Athmung eines Gemisches von 1 Vol. Sauerstoff und 2 Vol. Kohlensäure.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Respiration in 1 Minute.	Temperatur in vagina.	Bemerkungen.
0	0	118	44	88	38,2	Luftathmung.
—	12	—	—	—	—	Beginn der Gasathmung.
—	40	135	—	—	—	Narkose.
5	—	104	37	24	38,2	
10	—	104	39	24	38,1	
15	—	85	39	20	37,8	
20	—	72	37	10	37,0	
25	—	60	35	8	37,3	
30	—	78	31	8	37,1	

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Respiration in 1 Minute	Temperatur in vagina	Bemerkungen.
35	—	48	33	8	36,8	
40	—	—	—	6	36,6	
45	—	60	33	8	36,4	
50	—	50	—	6	36,1	
55	—	40	—	8	36	
60	—	36	—	—	—	Erste Gasentziehung.
						Angewandtes Gas 15,8870
						Nach Absorption der Kohlensäure 7,4025
						Nach Absorption des Sauerstoffs . 6,7137
						Kohlensäure 53,4 pCt.
						Sauerstoff . 4,3 pCt.
						Stickstoff . 42,2 pCt.
70	—	48	44	8	35	
80	—	34	33	—	34,8	Die Tracheacanüle füllt sich mit Schaum.
85	—	43	—	6	34,7	
90	—	40	—	—	34,5	
95	—	30	—	—	34,2	
100	—	26	32	—	34	Lungenödem.
105	—	—	—	—	—	Zweite Gasentziehung.
						Angewandtes Gas 16,5740
						Nach Absorption der Kohlensäure 7,0227
						Nach Absorption des Sauerstoffs . 6,5320
						Kohlensäure 52 pCt.
						Sauerstoff . 3 pCt.
						Stickstoff . 45,5 pCt.
110	—	10	—	—	—	
120	—	—	—	—	—	Das Thier stirbt an Lungenödem.

Versuch 14.

Mittelgrosses Kaninchen. Injection von Luft in die Bauchhöhle. Blutdruck in der Carotis. Athmung obiger Mischung.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Respiration in 1 Minute	Temperatur in vagina	Bemerkungen.
0	0	106	41	—	—	Luftathmung.
0	30	—	—	—	—	Gasathmung beginnt.
1	5	129	—	—	—	
1	30	121	21	—	—	
5	—	109	26	28	38,3	
10	—	89	35	20	—	
15	—	—	—	16	38,1	
20	—	—	—	16	—	
25	—	59	33	14	37,8	
30	—	58	—	—	—	
35	—	—	—	12	—	Erste Gasentziehung.
						Angewandtes Gas 11,986
						Nach Absorption der Kohlensäure . 7,877
						Im Eudiometer 7,492
						Nach Zusatz von Wasserstoff . . 14,499
						Nach der Explosion 11,057
						Kohlensäure 34,2 pCt.
						Sauerstoff . 10,0 pCt.
						Stickstoff . 55,7 pCt.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Respiration in 1 Minute	Temperatur in vagina.	Bemerkungen.
45	—	44	30	12	37,3	
55	—	38	29	12	—	
60	—	38	29	11	36,8	
65	—	—	—	—	—	Zweite Gasentziehung. Angewandtes Gas . . . . 19,566 Nach Absorption der Kohlensäure . 8,661 Im Eudiometer . . . . 8,259 Nach Zusatz von Wasserstoff . . 12,570 Nach der Explosion . . . . . . 9,220 Kohlensäure 55,7 pCt. Sauerstoff . 6,0 pCt. Stickstoff . 38,3 pCt.

Das Gesammtbild, welches obige Versuche boten, ist kurz folgendes. Gleich nach Beginn der Gasathmung steigt meist unter lebhafter Unruhe des Thieres der Blutdruck etwas. Die Respirationen sind tief und energisch. Schon nach wenigen Athemzügen beginnt eine sensible und motorische Lähmung des Thieres, welche an den unteren Extremitäten beginnt und rasch den ganzen Körper befällt, ein Zustand, welcher der durch Chloroforminhalation erzeugten Narkose durchaus ähnlich ist. Jetzt beginnt die Respirationsfrequenz zu sinken, schon nach wenigen Minuten ist dieselbe auf 24—20 in der Minute vermindert. Mit ihr ziemlich parallel fällt langsam aber continuirlich der Blutdruck. Der Typus der Respirationen ist ein durchaus charakteristischer. Die Inspirationen sind tief und mühsam, die Exspirationen geschehen stossweise, die Abnahme der Frequenz wächst mit der Dauer des Versuchs, sie beträgt schliesslich 8 ja 6 in der Minute. Der Puls erfährt mit Eintritt der Narkose eine geringe Verlangsamung, welche sich während des Versuchs ziemlich constant erhält. Die Contractionen des Herzens sind kräftig und gleichmässig, sie behalten auch diesen Charakter, wenn der Blutdruck schon bedeutend gesunken ist. Die Beeinflussung des Pulses durch die Respirationen tritt während der Narkose in den Curven sehr deutlich hervor. Setzt man den Versuch längere Zeit fort, so sinkt schliesslich der Druck auf 20 Mm. Hg und noch tiefer. Jetzt tritt auch ein Umschlag in dem Respirationstypus ein, die Athemzüge werden oberflächlicher, schliesslich kaum wahrnehmbar und hören endlich gänzlich auf. Dabei schlägt das Herz weiter. Le coeur, wie Paul Bert sagt, ultimum moriens. Mehreremale wurden beim Aufhören der Respiration fibrilläre Zuckungen der Bauchmuskeln beobachtet. Eigentliche Convulsionen traten niemals ein. Zweimal

wurde bei längerer Dauer des Versuchs Lungenödem notirt, in welchem die Thiere zu Grunde gingen. Schloss man während der tiefen Kohlensäurevergiftung die Luft vollständig ab, liess das Thier also ersticken, so stellte sich keine Steigerung des Drucks ein, wohl wohl aber fiel derselbe rasch ab.[1]) Dies Experiment wurde ausser in den beiden obigen Versuchen später in einer Reihe von Fällen wiederholt. Das Resultat war immer das gleiche und beweist, dass auch hier eine Lähmung der Gefässe im Spiel ist.

Diese geschilderten Erscheinungen ändern sich rasch, wenn man das Thier ein paar Züge atmosphärische Luft athmen lässt. Sofort steigt der Druck und die Athemfrequenz nimmt zu. Drei oder vier Züge genügen, um diese Veränderung zu erzeugen. Fährt man mit der Zufuhr von Luft fort, so schwindet allmählich die Narkose und das Thier kommt unter lebhaften Bewegungen zu sich. Diese vollständige Erholung bleibt nur dann aus, wenn die Respiration bereits den beschriebenen oberflächlichen Charakter angenommen hat. — *Halten wir diesem Symptomencomplex das Bild der Säurevergiftung gegenüber*, so springen sofort zwei, beiden gemeinsame Momente in die Augen: das Verhalten der Respirationen und des Blutdrucks. Bei beiden Intoxicationen documentirt sich *1. eine Reizung des Respirationscentrums, dem eine Lähmung folgt*, welche eine vollständige wird, wenn das Herz zu schlagen aufhört; *2. ein enormes Sinken des Blutdrucks*. Versuche auf beiden Gebieten ergaben, dass der Abfall desselben hier wie dort auf eine Lähmung der Gefässe zurückzuführen ist. Allerdings ist der Eintritt dieser Veränderungen zeitlich und graduell verschieden. Bei der Säurevergiftung tritt erst im letzten Stadium das Sinken des Drucks ein, wenn die Respiration bereits den dyspnoetischen Typus verloren hat, während dasselbe bei der Kohlensäurevergiftung, abgesehen von einer kurzen Steigerung im Anfang des Versuchs, sehr bald sich darstellt. Eine Verlangsamung der Athemfrequenz zeigt sich zwar auch bei der Alkalientziehung, erreicht aber nicht den extremen Grad, wie bei der Kohlensäurevergiftung, während der Typus der Respirationen im ersten Stadium: die tiefen, mühsamen Inspirationen, die kurzen, stossweisen Exspirationen, beiden in Rede stehenden Intoxicationen durchaus gemeinsam ist. Ganz eigenthümlich und charakteristisch ist für die letztere die Narkose, welche bei der Alkaliarmuth des Bluts auch nicht in den letzten Augenblicken beobachtet wird. Allerdings

---

1) Auf dies Phänomen haben bereits **Herter** und **Friedländer** in der oben citirten Arbeit hingewiesen.

tritt schliesslich auch hier eine gewisse Schwerbeweglichkeit und Torpidität des vergifteten Thieres ein, jedoch ist von einer ausgesprochenen Narkose keine Rede.

Dieser durchgreifende Unterschied zwischen beiden Arten der Vergiftung schliesst den Gedanken aus, dass als gemeinsame Ursache für die gleichen Erscheinungen die Neutralisation der Alkalien eine Rolle spiele. Es erschien nämlich von vornherein nicht unwahrscheinlich, dass das in Folge der Kohlensäureüberladung sich aus dem Dinatriumcarbonat (Na_2CO_3) bildende Mononatriumcarbonat ($NaHCO_3$) nicht mehr die Aufgaben zu erfüllen im Stande sei, welche der Blutsoda zukommen. Die Umwandlung der letzteren in das doppelkohlensaure Salz konnte daher vielleicht, sei es auch nur vorübergehend, dieselbe Bedeutung haben, wie die Neutralisation durch Mineralsäuren. Allein die sehr früh insbesondere in Form der Narkose und Reflexlosigkeit auftretende weit verbreitete Lähmung der Gehirn- und Rückenmarksfunctionen führt nothwendig zu der Annahme, dass hier, wie in anderen ähnlichen Fällen, z. B. der Chloroformwirkung die Lähmung der Respirations- und Gefässcentra nur Theilerscheinung der allgemeinen Lähmung des Centralnervensystems sei. *Es handelt sich daher bei der Kohlensäurevergiftung offenbar um eine directe Wirkung der Kohlensäure*, die dabei in den Gasen der Bauchhöhle einen Werth von einigen fünfzig Procent erreicht, während sie bei der Neutralisation der Alkalien durch Mineralsäuren ausser Frage bleibt, da hier, wie bereits hervorgehoben, die Narkose fehlt, und damit in Uebereinstimmung die Kohlensäure unter den oft erwähnten Bedingungen in der Bauchhöhle in den stärksten Graden der Säurevergiftung ein Maximum von nur 10—11 pCt. beträgt. Indessen fällt die Möglichkeit nicht fort, dass bei der Anhäufung der Kohlensäure im Blut neben den Wirkungen der letzteren auch das Verschwinden der Blutsoda durch Bildung von Doppelcarbonat von Bedeutung ist. — *Von einem Sauerstoffmangel bei dieser Art der Kohlensäurevergiftung kann nicht die Rede sein*, dagegen spricht vor Allem das Verhalten der Herzthätigkeit, welche bei dem Sauerstoffmangel sehr rasch erlahmt, sowie die Sauerstoffspannung in den Gasen der Bauchhöhle. Sie entspricht in den Versuchen 12 und 14 zwar nur 6—10 pCt., während Sertoli nach ebenfalls einstündigem Verweilen der Luft in der Bauchhöhle 11—14 pCt. fand. Indessen diese Differenz ist leicht dadurch zu erklären, dass in Folge des raschen Uebertretens reichlicher Menge von Kohlensäure in die Bauchhöhle, die hier eingeschlossene atmosphärische Luft eine Verdünnung erfährt, die in Bezug auf den Sauerstoff nur durch Ersatz aus dem Blut

ausgeglichen werden könnte. Diese Ausgleichung kann aber nur langsam erfolgen. Jedenfalls bleibt die Sauerstoffspannung nicht hinter der unter sonst gleichen Verhältnissen an normalen Thieren gefundenen zurück. Wo aber, wie in Versuch 13 durch Lungenödem die Respirationsthätigkeit behindert ist, da sinkt die Sauerstoffspannung auf einen sehr geringen Werth. Ob aber der in genügender Menge vorhandene Sauerstoff bei der Kohlensäurevergiftung in demselben Maasse verbraucht wird, wie am normalen Thier, ist eine Frage, welche zunächst nicht in das Bereich dieser Arbeit gehört.

Als Resultate dieser Untersuchungen lassen sich folgende Sätze aufstellen:

1. Bei der Athmung einer Mischung von 1 Vol. Sauerstoff und 2 Vol. Kohlensäure entspricht während der tiefsten Vergiftung und kurz vor dem Tode des Thieres die Kohlensäurespannung in den Gasen der Bauchhöhle bis zu 55 pCt. Ein Sauerstoffmangel ist dabei nicht im Spiel.

2. Die Kohlensäure bedarf zu ihrer Ausscheidung aus dem Organismus nicht der Gegenwart der normalen Menge der Alkalien im Blut, denn, wenn man diese, wie bei der Salzsäurevergiftung nahezu neutralisirt, findet keine Anhäufung der Kohlensäure im Blut statt. Diese ist daher bei der Säurevergiftung nicht das schädliche Moment.

5. Walter hat bekanntlich gezeigt, dass bei der Säurevergiftung durch Einführung von Natriumcarbonat eine vollständige Herstellung des bereits dem Tode verfallenen Thieres erzielt werden kann. Es drängte sich nun die Frage auf, *ob diese Eigenschaft dem Natriumcarbonat allein zukommt,* oder ob *dasselbe durch andere Alkalien ersetzt werden kann.* Es wurde zu diesem Zweck einer Reihe von Kaninchen, an welchen die Symptome der Säurevergiftung in der oft erwähnten Weise erzeugt waren, eine gesättigte Lösung von Lithioncarbonat in die Vena femoralis gespritzt. Mehreremale schien in der That eine Art von Erholung, namentlich eine grössere Neigung der Thiere sich fortzubewegen, einzutreten, indessen gingen trotzdem sämmtliche Thiere nach kurzer Zeit unter Erscheinungen, welche von denen der Säurevergiftung merklich abwichen, zu Grunde. Damit in Uebereinstimmung ergaben Versuche mit Injectionen von Lithioncarbonat am normalen Thiere, dass diese Substanz an sich bei der Einspritzung ins Blut in bedeutendem Grade giftig ist. Selbst bei der Injection in den Magen genügt zuweilen 1 Grm., um binnen 24—36 Stunden den Tod herbeizuführen. Das Lithion schliesst sich demnach, soweit die Giftigkeit im Allgemeinen

in Frage kommt, dem Kalium an.[1]) Sein Carbonat kann aus diesem Grunde nicht wie das Carbonat des letzteren bei der Neutralisation der Alkalien erholend wirken. Es ist daher wahrscheinlich, dass das Natriumcarbonat im Blut durch kein anderes Alkali ersetzt werden kann, obgleich die entsprechenden Verbindungen des Rubidiums und Caesiums noch nach dieser Richtung zu prüfen wären. Eine nähere Untersuchung der Lithionwirkungen lag nicht in dem Plan dieser Arbeit.

6. Nach Feststellung dieser Grundlagen kommen wir auf die Frage nach dem Verhalten des fötalen Organismus bei den in Rede stehenden Vergiftungen zurück.

Wie wir oben sahen, nimmt bei der Säurevergiftung die Menge der freien Kohlensäure, wenn überhaupt, so doch nur im geringen Maasse zu. Da aber die Früchte selbst Kohlensäure produciren, welche durch Vermittlung der Mutter ausgeschieden wird, so könnte selbst bei geringer Erhöhung der Kohlensäurespannung im mütterlichen Blut die Abgabe der fötalen Kohlensäure erschwert sein, sich im Blut der Früchte anhäufen und den Tod derselben bewirken.

Welchen Einfluss nun eine Anhäufung der Kohlensäure im fötalen Organismus ausübt, darüber konnten nur Versuche mit Kohlensäureinhalationen an schwangeren Thieren Auskunft geben. Es kam bei dieser Aufgabe darauf an, das Mutterthier möglichst schwer mit Kohlensäure zu vergiften ohne dabei sein Leben zu gefährden, und dann die Früchte nach dem Fortfall oder dem Fortbestehen ihrer Lebenserscheinungen zu prüfen. Die oben aufgeführten Bestimmungen der Kohlensäurespannung bei der Kohlensäureathmung konnten dabei als Maassstab für die Beurtheilung der Anhäufung dieses Gases dienen.

Die Versuche wurden in derselben Weise wie oben ausgeführt. Mit Benutzung der geschilderten Anordnung athmete das Thier durch die Tracheacanüle die obige Mischung von Sauerstoff und Kohlensäure. Um nicht durch den Tod der Thiere überrascht zu werden, wurde gleichzeitig der Blutdruck in der Carotis notirt.

Versuch 15.

Trächtiges Kaninchen. Athmung einer Mischung von 1 Vol. Sauerstoff und 2 Vol. Kohlensäure durch die Tracheacanüle. Blutdruck in der Carotis.

---

1) Vgl. Ueber die Giftigkeit des Lithions, Husemann. Gött. Nachrichten 5. S. 97. 1875.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck in Mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
0	50	112	39	Luftathmung.
2	10	—	—	Beginn der Gasathmung.
3	—	124	14	Narkose.
17	—	110	22	
21	30	80	24	
23	30	64	22	
29	20	40	14	
33	50	42	15	
36	50	—	—	Es hat sich eine Gerinnung in d. Carotis gebildet.
37	40	70	18	
38	10	—	—	Plötzlicher Tod des Thieres, wahrscheinlich durch Fortsetzung der Gerinnung bis ins Herz. Die sofortige Eröffnung ergibt 6 unreife lebende Junge.

Versuch 16.

Hochträchtiges Kaninchen. Tracheotomie. Athmung obiger Mischung. Blutdruck in der Carotis.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
0	0	132	42	Luftathmung.
2	5	—	—	Gasathmung.
3	10	140	12	Narkose.
4	—	120	24	
5	—	104	14	
7	20	74	12	
9	—	86	26	
10	—	72	19	
10	30	66	18	
12	10	64	21	
14	—	100	—	Es fliesst Fruchtwasser ab und 1 Placenta wird geboren. Lebhafte Scheidencontractionen.
22	—	—	—	Eröffnung des Uterus: 6 ausgetragene Junge, 1 faultodt, 3 todt, von diesen liegt 1 bereits in der Scheide, 1 inspirirt, 1 reagirt auf starke Reflexe, respirirt aber nicht.

Versuch 17.

Trächtiges Kaninchen. Tracheotomie. Athmung obiger Mischung. Blutdruck in der Carotis.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Respiration in 1 Minute.	Bemerkungen.
0	15	111	53	—	Luftathmung.
0	50	—	—	—	Gasathmung.
1	30	142	35	—	Narkose.
2	—	140	28	—	
3	50	130	22	—	

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Respiration in 1 Minute.	Bemerkungen.
5	—	116	20	—	
7	30	104	26	—	
8	—	86	28	—	
9	20	68	24	—	
11	5	53	24	—	
12	—	46	24	—	
15	30	48	23	12	
23	—	32	23	10	
25	—	30	21	—	
28	—	24	18	—	
31	20	25	20	—	
33	50	22	19	7	
39	40	26	20	8	
41	40	26	21	—	
45	—	35	—	—	
50	—	44	25	9	
56	40	24	18	8	
60	—	24	16	—	
63	10	22	16	—	
66	—	14	—	—	
67	15	25	18	—	
74	5	25	—	—	
79	—	25	17	—	
81	—	20	—	—	
83	—	30	18	—	
83	40	—	—	—	Eröffnung: 7 reife, vollständig todte Junge. Auf den Lungen zahlreiche Ekchymosen.

Versuch 18.

Hochträchtiges Kaninchen. Tracheotomie. Athmung obiger Mischung. Blutdruck in der Carotis.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Respiration in 1 Minute.	Bemerkungen.
—	10	92	40	—	Luftathmung.
—	25	—	—	—	Gasathmung.
1	10	112	19	—	Narkose.
10	—	61	27	12	
15	—	50	—	14	Lebhafte Fruchtbewegungen werden gefühlt.
20	—	44	21	12	
25	—	43	21	10	
30	—	30	—	10	
35	—	90	22	20	
40	—	50	—	—	
45	—	55	25	—	
50	—	31	33	—	
55	—	30	—	—	Eröffnung: 7 ausgetragene Junge, machen spontan keine Respirationsbewegungen, auf starke Hautreize werden indessen bei jedem einzelnen Thiere tiefe Inspirationen ausgelöst.

Von diesen 4 Versuchen kann No. 16 nicht als völlig beweiskräftig angesehen werden, da die Geburt während desselben begann. Indessen genügen die übrigen 3 Versuche vollständig, um das Verhalten der Früchte bei Kohlensäureathmung der Mutter klarzustellen. Versuch 15 ergab nach einer Inhalation von 35 Minuten Dauer lebende Junge, Versuch 18 nach 54 Minuten zwar nicht vollkommen lebensfrische, jedoch auf Reize reagirende Junge, während nach 83 Minuten alle Jungen todt gefunden wurden. In den früheren Experimenten wurde bei gleicher Versuchsanordnung in den Gasen der Bauchhöhle nach 37 Minuten 34 pCt. Kohlensäure und nach 55 Minuten 55 pCt. Kohlensäure gefunden. Mindestens denselben Werth muss aber die Kohlensäurespannung im fötalen Blut erreichen. Hieraus folgt, dass *die Kohlensäure in grösseren Quantitäten sich im Fötus anhäufen und längere Zeit auf diesen einwirken muss, ehe sein Leben erlischt.* Demnach kann auch bei der Säurevergiftung von einem Einfluss der Kohlensäure auf den Fötus nicht die Rede sein.

Das Absterben der Früchte bei der Alkaliarmuth des mütterlichen Bluts ist daher weder die Folge einer Alkalientziehung des fötalen Organismus noch Folge einer Zunahme der freien Kohlensäure.

7. Nach diesen Resultaten musste ein weiteres Moment, die bedeutende Erniedrigung des arteriellen Drucks bei beiden Arten der Vergiftung als Todesursache der Früchte in Frage kommen.[1]) In welchem Maasse eine Herabsetzung des Blutdrucks das fötale Leben beeinflusst, ist bisher nicht untersucht worden. Es mussten daher Versuche in dieser Richtung im Allgemeinen ausgeführt werden.

Das sicherste Verfahren, den Blutdruck dauernd herabzusetzen, ist bekanntlich die Durchschneidung des Halsmarks. Diese wurde nun an einer Reihe von trächtigen Kaninchen ausgeführt, die Carotis mit dem Manometer in Verbindung gebracht, um den Effect der Durchschneidung auf den Blutdruck controliren zu können, dann künstliche Athmung eingeleitet und in verschiedenen Zeitabschnitten der schwangere Uterus geöffnet. Hierbei ergab sich dann die überraschende Thatsache, dass schon 13 Minuten nach der Durchschneidung die Früchte todt oder doch im tiefsten Stadium des Scheintodes gefunden wurden, aus welchem sie nicht mehr zu erwecken waren.

---

1) Der folgende Theil der Arbeit wurde vom Verfasser in der gynäkologischen Section der 51. Naturforscherversammlung zu Cassel im Auszuge vorgetragen.

Versuch 19.

Hochträchtiges Kaninchen. Tracheotomie. Blutdruck in der Carotis. Künstliche Athmung, dann Durchschneidung des Halsmarks.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Pulse.	Bemerkungen
0	0	93	35	Normale Respiration vor der Durchschneidung.
3	20	110	35	
4	10	—	—	Beginn der künstlichen Athmung.
5	15	108	40	
6	—	—	—	Durchschneidung des Rückenmarks zwischen dem 3. und 4. Halswirbel.
1	— nach d. Durchschneid	15	19	
2	—	15	25	
5	—	14	26	
12	20	13	24	
13	—	—	—	Eröffnung des Uterus: 7 ausgetragene, vollständig todte Junge. Auf den Lungen keine Ekchymosen
15	—	14	—	Versuch beendet.

Versuch 20.

Trächtiges Kaninchen. Tracheotomie. Blutdruck in der Carotis. Durchschneidung des Halsmarks.

Zeit h.	m	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
4	45	—	Durchschneidung des Halsmarks zwischen 2. und 3. Wirbel. Künstliche Athmung.
4	55	42	
5	—	26	
5	5	26	
5	10	24	
5	20	24	
5	22	22	
5	25	20	
5	35	20	Eröffnung des Uterus: 4 nahezu ausgetragene Junge, 3 vollständig todt, 1 macht eine oberflächliche Inspiration. An sämmtlichen Lungen spärliche Ekchymosen.

Versuch 21.

Schwangeres Kaninchen. Tracheotomie. Blutdruck in der Carotis. Durchschneidung des Halsmarks.

Zeit h.	m.	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
4	25	—	Durchschneidung des Halsmarks zwischen 4. und 5. Wirbel — Künstliche Athmung.
4	35	30	
4	40	26	
4	45	24	
4	50	22	
4	55	20	Eröffnung des Uterus: 9 unreife Junge, nur 1 macht eine Inspiration, 2 andere zeigen nach dem Oeffnen des Thorax noch schwache Herzcontractionen, bei den übrigen 6 steht das Herz still. Die meisten Lungen zeigen deutliche Ekchymosen. Die Section des Mutterthieres ergibt eine Durchtrennung des Marks bis auf einen kleinen Strang rechts.

Versuch 22.

Hochträchtiges Kaninchen. Tracheotomie. Blutdruck in der Carotis. Durchschneidung des Halsmarks.

Zeit h.	m.	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
4	53	100	Vor der Durchschneidung.
4	55	—	Durchschneidung — Künstliche Respiration.
4	57	56	
5	—	50	
5	10	50	Ein Seitenstrang des Halsmarks ist noch erhalten. Derselbe wird durchtrennt.
5	15	40	
5	17	34	
5	20	20	
5	25	20	Eröffnung des Uterus: 4 todte, ausgetragene Junge. Nach Eröffnung des Thorax sieht man ein Herz noch pulsiren. Alle Lungen sind mit Ekchymosen übersäet. Die Section des Mutterthieres ergibt eine vollständige Durchtrennung des Halsmarks zwischen dem 3. und 4. Wirbel.

Ausser diesen hier beschriebenen Versuchen wurde noch eine Anzahl ohne Aufzeichnung des Blutdrucks ausgeführt. Das Resultat war stets dasselbe: 15—30 Minuten nach der Durchschneidung des Halsmarks fand man die Jungen abgestorben. Der Tod trat um so eher ein, je vollständiger die Durchtrennung gelang und je näher an der Medulla oblongata sie ausgeführt wurde.

Um nun vollständig sicher zu sein, dass nach der Durchschneidung des Halsmarks die Elimination des Gefässnervencentrums und die durch dieselbe bewirkte Herabsetzung des Blutdrucks es sei, welche die Frucht tödtet, und nicht etwa die Ausschaltung anderer Centren dabei eine Rolle spielte, wurden Controlversuche angestellt. Wenn es nämlich gelang, *nach der Durchtrennung des Halsmarks durch elektrische Reizung des Rückenmarks unterhalb der Schnittstelle den Blutdruck auf einer annähernd normalen Höhe zu erhalten* und man dann nach längeren Zeitabschnitten lebensfrische Junge extrahirte, so war damit ein sicherer Beweis gegeben, dass allein der plötzliche und dauernde Abfall des arteriellen Drucks im Mutterthier der tödtliche Factor für die Frucht nach der Halsmarkdurchschneidung ist. Die Thiere mussten zu diesem Zweck, damit nicht bei elektrischer Reizung des Rückenmarks allgemeiner Tetanus ausbrach, curarisirt werden. Nun ist aber bekannt, dass Curare die motorischen Centren des Uterus nicht lähmt. — Oser und Schlesinger stellten ihre sämmtlichen Experimente über Uterusbewegungen an curarisirten Thieren an. — Man musste also mit Recht fürchten, dass bei der Reizung des Rückenmarks heftige Contractionen des Uterus

auftreten und diese das Leben der Jungen möglicherweise schädigen würden. Allerdings ergab ein dahin zielender Versuch, dass am tief curarisirten Thier elektrische Reizung der Medulla jedesmal lebhafte Contractionen zur Folge hatte, trotzdem ergaben die beiden in oben geschilderter Weise angestellten Controlversuche lebende Junge.

Versuch 23.

Trächtiges Kaninchen, curarisirt. Durchschneidung des Halsmarks. Elektrische Reizung desselben unterhalb der Trennungsstelle. Blutdruck in der Carotis.

Zeit h	m.	Blutdruck in Mm Hg	Bemerkungen.
5	30	120	Vor der Durchschneidung.
5	40	—	Durchschneidung des Halsmarks.
5	45	50	Elektrische Reizung des Halsmarks.
5	50	100	
5	55	140	
6	—	135	
6	5	140	Eröffnung des Uterus: 7 lebende Junge. Die Section des Mutterthieres ergibt eine vollständige Durchtrennung des Halsmarks.

Versuch 24.

Hochträchtiges Kaninchen. Tracheotomie, curarisirt. Künstliche Athmung. Darauf bis zur Brust in lauwarmes Wasser getaucht und das Abdomen geöffnet. Dann wird das Rückenmark durch starke Ströme gereizt. Auf jede Schliessung des Stromes erfolgen lebhafte Uterusbewegungen. — Nachdem durch 15 Minuten Ströme durchs Rückenmark geleitet sind, wird der Uterus an einer Stelle geöffnet und 1 Junges extrahirt. Dasselbe ist vollständig lebensfrisch. —

Jetzt wird das Halsmark durchschnitten und das Rückenmark unterhalb des Schnittes in kurzen Pausen elektrisch gereizt. —

10 Minuten nach der Durchtrennung wird 1 völlig lebendes Junges extrahirt. —

15 Minuten wiederum 1 lebendes Junges,

20 Minuten ebenfalls 1 lebendes Junges,

30 Minuten 3 durchaus lebensfrische Junge.

Das Thier war im Ganzen 50 Minuten lang curarisirt, bis das letzte Junge extrahirt wurde. Die Section ergibt eine totale Durchtrennung des Halsmarks.

Aus diesen Versuchen geht hervor, *dass eine plötzliche und bedeutende Herabsetzung des Blutdrucks beim Mutterthier ein tödtlicher Factor für die Frucht ist.* — Es verdient der Erwähnung, dass auch nach der Halsmarksdurchschneidung wie bei der Säure- und Kohlensäurevergiftung in den meisten Früchten sich reichliche Ekchymosen auf den Lungen finden. Falls wir diese als sicheres Zeichen vor-

zeitiger Athembewegungen ansehen wollen, so könnte man auf Sauerstoffmangel im fötalen Blut als Folge der Blutdruckerniedrigung im arteriellen System der Mutter schliessen. Doch dürften hier verschiedene Momente gleichzeitig im Spiel sein, was man durch die allgemeine Fassung: Ernährungsstörung im fötalen Organismus durch zu geringe Spannung im mütterlichen Aortensystem ausdrücken kann.

Wenn wir uns an die Resultate der ersten Reihe der Versuche erinnern, so sahen wir die Frucht bei der Säurevergiftung des Mutterthieres immer erst im letzten Stadium derselben absterben. Gerade in diesem sinkt aber, wie aus den Curven von Walter hervorgeht, der Blutdruck auf ähnliche niedrige Werthe wie bei der Halsmarkdurchtrennung.

Demnach muss *bei der Alkaliarmuth des mütterlichen Bluts das Sinken des Blutdrucks als dasjenige Moment angesehen werden, welchem die Früchte vor dem Tode der Mutter zum Opfer fallen.*

Demselben Factor ist dann ferner bei der Kohlensäureintoxication die Todesursache zuzuschreiben, was ein Blick auf die Versuche 15 bis 18 lehrt. In Versuch 15 sinkt der Druck nicht unter 40 Mm. bei einem Normaldruck von 112 Mm. Die Section ergab durchaus lebensfrische Junge. In Versuch 18 beträgt das Minimum 30 Mm. bei einem Normaldruck von 92 Mm. Die Jungen werden scheintodt gefunden. In Versuch 17 sinkt der Druck durch fast 40 Minuten unter 30 Mm. bei einem Normaldruck von 111 Mm. Das Minimum beträgt 14 Mm. Die Jungen wurden vollständig todt extrahirt. Auf gleich niedrige Zahlen sahen wir bei der totalen Durchtrennung des Halsmarks den Blutdruck sinken.

8. Die durch obige Versuche gewonnene Thatsache, dass eine bedeutende *Herabsetzung des Blutdrucks schon nach kurzer Zeit das Leben der Frucht gefährdet, hat jedenfalls praktische Bedeutung.* Es würde einer weiteren Untersuchung bedürfen, inwieweit bei solchen Krankheiten in der Schwangerschaft, welche den Blutdruck herabsetzen, z. B. bei uncompensirten Herzfehlern, — dies Moment für den erfahrungsgemäss nicht selten dabei eintretenden Tod der Frucht verantwortlich zu machen sei. Gewiss dieselbe Beachtung verdient dieser Factor bei der Anwendung von Medicamenten in der Schwangerschaft oder unter der Geburt, welche den Blutdruck nach dieser Richtung hin beeinflussen, also vor Allem bei der Darreichung von Chloroform und Chloral. Scheinesson, Heidenhain, Mering und Andere haben gezeigt, dass beide Mittel in grossen Gaben im hohen Grade auf den Blutdruck dauernd herabsetzend wirken,

welche Erscheinung in erster Linie auf eine Lähmung des vasomotorischen Centrums zurückzuführen ist.

Ehe man indessen die Berechtigung hat, einen solchen das Leben der Frucht schädigenden Einfluss besagter Mittel praktisch in Rechnung zu ziehen, musste die Frage klar gelegt werden, *ob es gelingt, durch Chloroform oder Chloral den arteriellen Druck des mütterlichen Thieres in dem Maasse dauernd herabzusetzen, dass zwar die Früchte absterben, das Leben der Mutter aber nicht gefährdet wird.*

Folgende Experimente sollten über diesen Punkt Aufschluss geben. Trächtige Kaninchen wurden in Rückenlage aufgebunden, dann die Tracheotomie ausgeführt und der Blutdruck in der Carotis genommen. Die Cantile für die Trachea ist T-förmig. An ihrer oberen Oeffnung ist ein Schlauch mit Blasebalg angebracht, damit, sobald die Athmung des Thieres oberflächlich wird, sofort künstliche Respiration eingeleitet werden kann. An die zweite Oeffnung der Cantile wird ein mit Chloroform gefülltes Gefäss gehalten.

Es bedarf nun Vorsicht und einiger Uebung, um beim Kaninchen eine gleichmässige Narkose herzustellen. Auch hier ist das Verhalten des Blutdrucks das beste Zeichen für den Grad der Narkose und den Zustand des Thieres. Nach einiger Uebung gelang es die Zufuhr des Chloroforms so zu regeln, dass ein gewünschter Druck ziemlich constant blieb. Machte man nun, nachdem der Druck längere Zeit hindurch einen ähnlichen niedrigen Werth wie bei Halsmarkdurchschneidung erreicht hatte, die Eröffnung des Uterus, so fand man die Jungen todt oder doch tief asphyktisch. Setzte man dann das Chloroform ab, so erholte sich das Mutterthier rasch, die Reflexerregbarkeit kehrte zurück und der Druck stieg auf dieselbe Höhe wie vorm Beginn der Inhalation. Das Thier wäre offenbar am Leben geblieben, wenn ihm nicht die grosse Uterusbauchwunde beigebracht worden wäre.

Versuch 25.

Hochträchtiges Kaninchen. Chloroformnarkose. Blutdruck in der Carotis. Nach dem Aufbinden des Thieres werden lebhafte Fruchtbewegungen gespürt.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
0	20	94	Luftathmung.
1	—	—	Beginn der Chloroforminhalation.
3	—	90	
5	—	42	
10	—	20	
15	—	34	
20	—	6	
25	—	30	
30	—	20	

Zeit in Min. Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
35 —	12	
40 —	28	
45 —	8	
50 —	40	
55 —	40	Absetzung des Chloroforms.
1 h — m	—	
1 h 5 m	—	Eröffnung des Uterus: 7 todte ausgetragene Junge. Sämmtliche Lungen zeigen Ekchymosen.
1 h 10 m	94	Das Thier erwacht.

Versuch 26.

Hochträchtiges Kaninchen. Chloroformnarkose. Blutdruck in der Carotis.

Zeit in Minuten.	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
2	106	Luftathmung. Beginn der Inhalation.
7	62	
17	34	
22	34	
27	22	
32	34	
37	30	Chloroform abgesetzt.
42	—	Eröffnung des Uterus: 3 todte Junge, nach Eröffnung des Thorax pulsiren die Herzen noch.
47	86	Das Thier erwacht aus der Narkose.

Versuch 27.

Hochträchtiges Kaninchen. Chloroformnarkose. Blutdruck in der Carotis.

Zeit in Min. Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
0 0	96	Luftathmung.
1 —	—	Beginn der Inhalation.
5 —	56	
10 —	38	
15 —	22	
20 —	22	
25 —	32	
30 —	36	Chloroform abgesetzt.
35 —	—	Eröffnung des Uterus: 4 fast reife Junge, 3 vollständig todt, 1 reagirt auf Reflexe stirbt aber bald. Ausserdem finden sich 2 faultodte sehr unentwickelte Früchte.
40 —	92	Das Thier erwacht aus der Narkose.

Versuch 28.

Hochträchtiges Kaninchen. Chloroformnarkose. Blutdruck in der Carotis.

Zeit in Minuten.	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
—	110	Luftathmung.
5	—	Beginn der Inhalation.
10	30	
15	12	
17	10	Abdomen wird geöffnet und 1 Junges aus dem Uterus extrahirt, worauf die Wunde wieder geschlossen wird. Das Junge lebt.
20	8	
24	8	2 scheintodte Junge werden extrahirt.
30	4	1 todtes Junges wird extrahirt.
35	6	1 todtes Junges wird extrahirt. Absetzung des Chloroforms.
45	100	Das Thier erwacht.

Durch diese Versuche ist ein exacter Beweis gegeben, dass eine protrahirte, tiefe Chloroformnarkose die Frucht zu tödten im Stande ist, ohne das Leben der Mutter zu gefährden. Ich sage damit nicht, dass jede Narkose der Mutter eine Gefahr für die Frucht involvirt, wogegen ja auch die Praxis genugsam spricht. Vorstehende Versuche beweisen nur, dass *grosse und längere Zeit hindurch verabfolgte Gaben von Chloroform dann das Leben der Frucht bedrohen, wenn durch sie der Blutdruck auf niedrige Werthe herabgesetzt wird,* wobei allerdings zu erinnern ist, dass proportional der Tiefe der Narkose der Druck sinkt. Demgemäss werden auch die bekannten Versuche mit Chloroform an trächtigen Thieren von Breslau und Fehling in keiner Weise durch das hier niedergelegte Resultat angegriffen. Breslau [1]) erzielte, wenn er innerhalb weniger Minuten das Mutterthier durch Chloroform tödtete, noch 5 Minuten nach dem Tode desselben durch den Uterusschnitt scheintodte Junge. Ich habe dasselbe Experiment wiederholt und tödtete ein trächtiges Kaninchen innerhalb 4 Minuten durch Chloroform. Nachdem der Sphygmograph den Herzstillstand angezeigt hatte, wurde 4 Minuten gewartet und dann das Thier geöffnet; die Jungen fanden sich vollständig lebensfrisch. Die Zeit, in welcher bei diesen Experimenten der Blutdruck auf die genannten gefährlichen Werthe sank, war eben zu kurz, um ihren tödtlichen Einfluss auf die Jungen zu entfalten. Sahen wir doch auch in Versuch 28 ein lebendes Junges extrahirt werden, nachdem 12 Minuten lang der Druck unter 30 gesunken war, während nach 20 Minuten von gleich geringer Druck-

1) Monatsschrift f. Geburtskunde. Bd. XXIV. S. 81.

höhe die Früchte das Leben eingebüsst hatten. Fehling[1]) erhielt nach einer Narkose des Mutterthieres von 38 Minuten vollständig lebende Früchte. Abgesehen davon, dass bei diesem Versuch der Blutdruck nicht notirt ist, so geht doch aus den Angaben hervor, dass die Narkose, wenn auch einmal wegen Stillstand der Respiration künstliche Athmung eingeleitet werden musste, nicht während des ganzen Versuches eine sehr tiefe war, da 20 Minuten nach Beginn der Inhalationen notirt ist: „Reflexe ausser von Seiten der Cornea sind ganz erloschen".

Ich selbst habe mehrere Experimente in der Art ausgeführt, dass ich die Zufuhr des Chloroforms so regelte, dass zwar die Anästhesie eine vollständige wurde, der Blutdruck aber nur um etwa $^1/_3$ sank. Ich konnte eine solche Narkose beliebig lange Zeit währen lassen, ohne dass das Leben der Jungen geschädigt wurde.

Versuch 29.

Trächtiges Kaninchen. Chloroformnarkose. Blutdruck in der Carotis.

Zeit in Minuten.	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
—	98	Luftathmung.
3	—	Beginn der Inhalation.
5	72	Vollständige Narkose.
10	100	
15	70	
20	86	
25	80	
30	78	
35	78	
45	78	Eröffnung des Uterus: 7 lebende Junge. Die Narkose war während des ganzen Versuchs eine vollständige.

Versuch 30.

Hochträchtiges Kaninchen. Chloroformnarkose. Blutdruck in der Carotis.

Zeit in Minuten.	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
1	110	Luftathmung.
5	—	Beginn der Inhalation.
10	98	
15	116	Vollständige Narkose.
25	110	
35	106	
45	96	
50	80	Eröffnung des Uterus: 2 vollständig lebensfrische Junge.

1) Archiv f. Gynäkologie. Bd. IX. S. 314.

Die Section der im Mutterleibe während der Narkose abgestorbenen Jungen ergab auch hier fast stets zahlreiche subpleurale Ekchymosen. Wollen wir diese als ein sicheres Zeichen vorzeitiger Athmung ansprechen, so ist damit ein Beweis gegeben, dass die Früchte nicht durch das in den fötalen Kreislauf übergegangene Chloroform getödtet sind, denn dies lähmt das Respirationscentrum.

Versuche mit Chloral wurden nicht unternommen, da, nach den Untersuchungen von Mering dasselbe in derselben Weise wie das Chloroform herabsetzend auf den Blutdruck wirkt, also das gleiche Resultat zu erwarten war.

Im Anschluss an die Chloroformversuche habe ich noch zwei Experimente mit Inhalationen von Aethyläther ausgeführt, welche hier anhangsweise eine Stelle finden mögen.

Versuch 31.

Hochträchtiges Kaninchen. Inhalation von Aethyläther. Blutdruck in der Carotis.

Zeit in Minuten.	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
—	104	Luftathmung.
1	—	Beginn der Inhalationen.
2	120	
4	110	Narkose vollständig.
6	100	
11	140	Tiefe Narkose. Es wird das Aethergefäss fortwährend an die Canüle gehalten.
16	104	
19	40	
20	20	
22	15	
30	8	
40	20	
42	—	Eröffnung des Uterus: 4 lebende, 4 todte Junge.

Versuch 32.

Hochträchtiges Kaninchen. Blutdruck in der Carotis. Inhalation von Aethyläther.

Zeit in Min.	Zeit in Sec.	Blutdruck in Mm. Hg	Bemerkungen.
0	0	106	Luftathmung.
4	—	—	Beginn der Aetherinhalation.
7	—	68	Vollständige Narkose.
10	—	42	
15	—	44	
17	—	30	
20	—	20	
25	—	20	
30	—	16	
35	—	30	
38	—	42	
40	—	20	Eröffnung des Uterus: 7 todte Junge. Einzelne Herzen zeigen noch Contractionen. Sehr spärliche Ekchymosen. Während der Operation stirbt das Thier.

Aus den beiden Versuchen geht hervor, dass es auch bei Darreichung grosser Gaben von Aether gelingt den Druck so herabzusetzen, dass die Früchte absterben, indessen ist hierzu eine viel energischere Inhalation als beim Chloroform nöthig und auch bei dieser Art der Anwendung gelingt es erst nach längerer Zeit den Blutdruck auf die gefährlichen niedrigen Werthe herabzusetzen. Der Aether scheint demnach in dieser Hinsicht einen Vortheil gegenüber dem Chloroform zu bieten, ein Umstand, welcher zu weiteren Untersuchungen auffordert und dann vielleicht auch praktisch Berücksichtigung verdient.

Strassburg, August 1878.

XXI.

Einige Beiträge zur Beleuchtung der Frage über den Einfluss, den die Verunreinigungen des Branntweins auf dessen physiologische Wirkungen haben.

Von

Prof. Sten Stenberg
in Stockholm.

Wenn zuckerhaltige Flüssigkeiten durch Hefe in Gährung versetzt werden — demnach bei der gewöhnlichen Alkoholgährung — bildet sich bekanntlich, unter Entwicklung von Kohlensäure, Aethylalkohol als Hauptproduct, danebst auch kleinere Quantitäten von anderen, recht zahlreichen Stoffen, die, je nach dem Ursprung und den Nebenbestandtheilen der zuckerhaltigen Flüssigkeiten, hinsichtlich der Menge und Beschaffenheit sehr verschieden sein können. So trifft man unter diesen:

1. Alkoholarten, theils einatomige, zu der nämlichen homologen Reihe wie der Aethylalkohol gehörend, die aber einen grösseren Gehalt an Kohlenstoff und Wasserstoff und einen höheren Siedepunkt wie dieser haben, z. B. Propyl-, Butyl-, Amylalkohol u. s. w., theils mehratomige Alkohole, wie Glycerin und vielleicht auch Mannit;

2. Aldehyde, besonders Acetaldehyd;

3. Säuren, hauptsächlich der Klasse der sogenannten Fettsäuren angehörend, z. B. Essigsäure, Buttersäure, Capron-, Capryl- und Caprinsäure, sowie auch Oenanthsäure, überdies aber auch Bernsteinsäure u. s. w.

4. Zusammengesetzte Aetherarten, durch die Wechselwirkung zwischen den vorhin erwähnten Alkoholarten und Säuren entstanden, z. B. Essigäther, Oenanthäther und Buttersäureäther.

5. Verschiedene andere Stoffe, die durch ihren eigenthümlichen Geruch und Geschmack ihr Vorhandensein verrathen, deren Beschaffenheit aber noch nicht näher bekannt ist, da es bisher noch nicht gelungen ist dieselben zu isoliren.

Von diesen verschiedenen Stoffen sind die meisten mehr oder weniger flüchtig und gehen daher zum grösseren oder geringeren Theil mit dem Aethylalkohol über, wenn dieser aus den gegohrenen Flüssigkeiten abdestillirt wird, weshalb auch der bei der Destillation erhaltene Spiritus von ihnen verunreinigt wird. Diese in dem Rohspiritus vorhandenen Verunreinigungen pflegt man mit der collectiven Benennung Fuselöl zu bezeichnen und zwar in der ausgedehntesten Bedeutung dieses Wortes.

Wie schon oben angedeutet, ist die Beschaffenheit und Zusammensetzung dieses Fuselöls der alkoholischen Flüssigkeiten, die aus verschiedenen Materialien hergestellt sind, sehr verschieden, und man spricht deshalb von Weinfuselöl, Kartoffelfuselöl, Getreidefuselöl, von Fuselöl im Rum, im Arrac u. s. w. Einige dieser Fuselöle haben einen angenehmen Geruch und Geschmack, aus welchem Grunde sie auch den alkoholischen Flüssigkeiten, in denen sie vorhanden sind, als Genussmittel einen besonderen und vergleichsweise hohen Werth verleihen. Dieses ist z. B. der Fall mit dem Weine und dem daraus destillirten Spiritus (Traubenbranntwein, Cognac), dem Rum, dem Arrac und anderen allgemein gebrauchten Spirituosen. Wenn aus diesen das jedem eigenthümliche Fuselöl entfernt wird, so sinkt folglich auch deren Werth bis zu dem des darin enthaltenen reinen Spiritus herab. Andere Fuselöle, z. B. das des aus Kartoffeln, Runkelrüben oder Runkelrübenmelasse bereiteten Branntweins und auch das des Getreidebranntweins, haben einen unangenehmen, ja geradezu widrigen Geruch und Geschmack und theilen diesen dem Spiritus mit, worin sie vorkommen. Solcher Spiritus muss deshalb im Allgemeinen vor dem Gebrauche gereinigt werden, und sein Werth steigt im Verhältniss zu seiner Reinheit und Stärke. Diese schlechten Fuselöle — Fusel im engeren Sinn, „mauvais goût" — machen aber die Spirituswaaren, worin sie vorhanden sind, nicht nur den Geschmacks- und Geruchsorganen widerlich, sondern Viele sind gar der Ansicht, dass der von denselben verunreinigte Spiritus einen verderblicheren Einfluss auf den lebenden Organismus habe, als der reine Spiritus und die geistigen Getränke, deren Fuselöl aus Stoffen bestehen, die einen angenehmen Geruch und Geschmack haben, wie z. B. der Fall ist mit dem Wein und dem daraus hergestellten Spiritus. Zu dieser Ansicht ist man theils durch vergleichende Beobachtungen der Bevölkerungen verschiedener Länder oder Landestheile, wo verschiedene berauschende Getränke genossen werden, theils durch directe Versuche an Thieren gekommen.

In Frankreich, wo in den mittleren und südlichen Departements

die verbrauchten geistigen Getränke hauptsächlich aus Wein und Traubenbranntwein bestehen, während dagegen in mehreren der nördlichen Departements ein unzureichend gereinigter Branntwein, aus Runkelrüben oder Runkelrübenmelasse, Kartoffeln oder Getreide gewonnen, genossen wird, hat man ein geeignetes Feld zu Beobachtungen erstgenannter Art. Man glaubt auf diese Weise gefunden zu haben, dass in den letztgenannten Departements, wo ein unreinerer Branntwein genossen wird, die Anzahl der wegen Trunkenheit Angeklagten, sowie der plötzlichen Todesfälle, Geistesstörungen und Selbstmorde, durch übermässigen Genuss von berauschenden Getränken veranlasst, auf die nämliche Anzahl Einwohner bedeutend grösser ist als in den erstgenannten Departements, wo Wein und ein daraus bereiteter reiner Branntwein die so gut wie allein üblichen geistigen Getränke sind.[1])

In diesem Verhältniss kann allerdings eine Andeutung liegen, dass die Intensität der Wirkung geistiger Getränke auf den lebenden Organismus bis zu einem gewissen Grade von deren Beschaffenheit und den darin vorhandenen Verunreinigungen abhängig ist. Dabei ist aber auch nicht ausser Acht zu lassen, dass verschiedene andere Umstände, die von der Beschaffenheit und Reinheit dieser Getränke durchaus unabhängig sind, ihre sowohl acuten wie chronischen Wirkungen auf den Organismus modificiren, verstärken oder schwächen können. So z. B. kann man schon im täglichen Leben und noch mehr bei Versuchen an Thieren, die Beobachtung machen, wie verschieden sich die Wirkungen von Spirituswaaren auf verschiedene Individuen machen. Besonders beim Menschen sind in dieser Hinsicht die verschiedenen Racen, Temperamente, Körperconstitutionen, Bildungsstufen, Lebensweisen, Beschäftigungen, Gewohnheiten u. s. w. von unwidersprechlichem und grossem Einflusse, der dann von den Individuen auf ganze Bevölkerungen übergeht. Was nun besonders die Angabe der wegen Trunkenheit Angeklagten betrifft, so muss diese natürlicherweise in hohem Grade von der grösseren oder geringeren Wachsamkeit und dem verschiedenen Eifer der Polizei und des Staatsanwalts zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Orten abhängig sein. Es dürfte demnach, sobald die Rede von zwei Bevölkerungen ist, die von einander so verschieden sind, wie die in einigen von Frankreichs nördlichen Departements und die in den südlichen Departements dieses Landes, ohne Zweifel äusserst schwierig

---

1) Lunier, *De la production et consommation des boissons alcooliques en France et de leur influence sur la Santé physique et intellectuelle de populations.* Paris 1877. p. 213. ff.

sein, nur auf Grund statistischer Daten zu entscheiden, ob und in welchem Maasse, die verschiedene Reinheit der von diesen Bevölkerungen gebrauchten geistigen Getränke die Ursache der verderblicheren Wirkungen sei, die man bei der einen von diesen Bevölkerungen im Vergleich zu der anderen gefunden hat.

Sicherer dürfte sich dagegen die grössere oder geringere Schädlichkeit der in den genannten Getränken vorhandenen Verunreinigungen auf experimentellem Wege bestimmen lassen, obschon auch bei der Anwendung dieser Verfahrungsweise sich grosse Schwierigkeiten zeigen und grosse Vorsicht von nöthen ist, um nicht zu unrichtigen Schlüssen zu gelangen. Einige in dieser Richtung von mir angestellte Versuche machen den Hauptgegenstand dieser Abhandlung aus; und werde ich in dem Folgenden darüber berichten, nachdem ich jedoch zuvor eine Uebersicht der wichtigsten bisher gemachten derartigen Versuche geliefert habe.

Unter den oben erwähnten Nebenproducten, welche sich bei der Gährung zuckerhaltiger Flüssigkeiten — und wahrscheinlich auch zum Theil bei der Destillation der gegohrenen Flüssigkeiten — neben dem Aethylalkohol bilden und als Bestandtheile des Fuselöls auftreten, sind die dem Aethylalkohol homologen Alkoholarten, als Verunreinigungen betrachtet, die wichtigsten; und von diesen sind hauptsächlich der Amyl-, Butyl- und Propylalkohol rücksichtlich ihrer physiologischen Wirkungen genauer studirt.

Schon im Jahr 1825 stellte Pelletan[1]) mit Kartoffelfuselöl Versuche an Thieren an und fand dabei, dass dasselbe giftige Eigenschaften habe und durch Asphyxie den Tod herbeiführen könne. Ferner war Pelletan der Ansicht, dass die Schädlichkeit des gewöhnlichen Branntweins hauptsächlich auf dem Fuselöl in demselben beruhe.

Fürst[2]), der etwa zwanzig Jahre später die toxischen Eigenschaften des Fuselöls aufs Neue prüfte, gibt an, dass dasselbe in kleineren Dosen wie der Aethylalkohol wirke, zuerst auf die Centren des Nervensystems irritirend, sodann deprimirend und in grösseren Dosen tödtend.

In M. Huss' allgemein bekannter und berühmter Arbeit über die chronische Alkoholkrankheit[3]) wird (S. 525) eines Ver-

1) Journal de chimie méd. Ser. I. T. I. p. 81. — Citirt aus Bull. général de thérapeutique. T. LXXXIX. p. 171.

2) Canstatt's Jahresbericht 1844. Bd. 4. S. 271.

3) Chronische Alkoholkrankheit oder Alcoholismus chronicus. Ein Beitrag zur Kenntniss der Vergiftungskrankheiten, nach eigener und anderer Erfahrung von Dr. Magnus Huss. Aus dem Schwedischen übersetzt von G. van dem Busch. Stockholm und Leipzig 1852.

suches erwähnt, den der Professor Dalström an der Thierarzneischule in Stockholm an einem Hunde angestellt hat, um die Wirkung des Fuselöls auf den Thierorganismus zu ermitteln. Diesem Hunde gab er das Oel, mit Weissbrod in Pillen, während des Verlaufs von 6—7 Wochen, von 4 Tropfen täglich bis zu 120 Tropfen, ohne dass das geringste Zeichen von Vergiftung, nicht einmal nach dem Eingeben der grossen Dosen in den beiden letzten Wochen, zu erkennen war. Das einzige Bemerkenswerthe, das sich zeigte, war ein vermehrter Durst, ein dann und wann eintretender Singultus, sowie einige Heiserkeit beim Bellen; die Fresslust blieb aber gut und keine Zeichen von Zittern oder Muskelschwäche stellten sich ein. Nach Beendigung des Versuchs blieb der Hund gesund und als er einige Wochen später getödtet und obducirt wurde, war in keinem Eingeweide irgend eine krankhafte Veränderung zu entdecken.

Gegen diesen einzeln dastehenden Versuch kann allerdings mit Grund die Anmerkung gemacht werden, dass bei demselben nicht angegeben ist, ob das angewandte Fuselöl sogenanntes rohes Fuselöl war, oder ob dasselbe ein reinerer oder ganz reiner Amylalkohol war; ferner dass die Dosen nicht mit hinreichender Genauigkeit bestimmt worden sind und dass endlich die Angabe über das Körpergewicht des Thieres fehlt. Ich habe aber doch geglaubt, den Versuch hier anführen zu dürfen, weil derselbe, trotz seiner Mängel, anzudeuten scheint, dass, wenigstens unter gewissen Verhältnissen, das Fuselöl einige Wochen hindurch täglich in nicht ganz unbedeutenden Dosen verabreicht werden kann, ohne Vergiftungssymptome hervorzurufen.

An Menschen hat Huss mehrere Versuche mit Fuselöl, jedoch nur in kleinen Dosen und während kurzer Zeit angestellt und dabei gefunden, dass es in Dosen von $^1/_8$—$^1/_2$ Gran entweder keine toxische Wirkung, oder nur ein Gefühl von Wärme im Magen herbeiführt; dass dasselbe in Dosen von 1—2 Gran Ekel, Spannung unter der Brust, bald vorübergehendes Gefühl von Wirrheit im Kopfe, bisweilen mit Schimmern vor den Augen, verursacht; dass dasselbe in Dosen von 3—4 Gran wie ein starkes Irritans auf den Magen und Darmkanal wirkt, ein Gefühl von Hitze und Brennen im Epigastrium, Erbrechen, Kolikschmerzen und Durchfall verursacht und endlich für die Einnehmenden so widerlich wird, dass diese schon vom blossen Geruche desselben übel werden, weshalb es denn selten möglich ist den Gebrauch desselben, selbst in kleinen Dosen, längere Zeit hindurch fortsetzen zu können. Auf Personen, die in Folge von übermässigem Gebrauch von geistigen Getränken schon an Zittern,

Unruhe, Gefühl allgemeiner Schwäche, Qual unter der Brust, Kriebeln in der Haut — sämmtlich Aeusserungen der prodromatischen Form des Alcoholismus — leiden, wirkt danebst das Fuselöl, in kleineren Dosen angewandt, oft auf die Weise, dass dasselbe diese Symptome aufhebt oder wenigstens mildert. „Es muss daran erinnert werden", fügt Huss hinzu, „dass die Quantität des Fuselöls, welche sich im Branntwein befindet, sehr gering ist, so dass der Säufer in 12—15 Schnäpsen wahrscheinlich höchstens nur 1/2—1 Gran davon bekommt, vielleicht aber auch noch weniger, je nach der Beschaffenheit des Branntweins, ob er mehr oder weniger rein oder unrein sei, weshalb es mir denn nicht scheint, als wenn man im Vergleiche zu den grossen Dosen, welche der oben angeführte Hund ohne nachtheilige Folgen vertrug, diesem Oele einen wesentlichen Antheil zur Hervorbringung der chronischen Nervensymptome, welche bei Säufern vorkommen, dürfte zuschreiben können. Ausserdem sind mir noch verschiedene Beispiele vorgekommen, in welchen Personen, die keinen Branntwein getrunken, sondern nur Cognac, Arrac oder Rum missbrauchten, ganz dieselben Symptome wie bei Branntweinsäufern zeigten".

Zu hauptsächlich demselben Resultat wie Fürst (s. S. 359) kam etwas später auch Cros.[1]) Dieser fand bei ziemlich zahlreichen Versuchen an Thieren verschiedener Art überdies, dass der Amylalkohol eine bedeutende Erniedrigung der Körpertemperatur verursache und dass eine weit geringere Quantität davon, als vom Aethylalkohol, erforderlich ist, um Vergiftungssymptome hervorzurufen. Er prüfte auch die Wirkungen des Amylalkohols auf Menschen und machte dabei die Beobachtung, dass 1 Gramm desselben in einem Gläschen Rum von guter Qualität nach zwei Minuten heftige Kopfschmerzen, von einem peinigenden, drückenden Gefühl in den Schläfen begleitet, herbeiführte. Diese Symptome waren jedoch schon nach Verlauf von einer Stunde wieder verschwunden.

Im Jahre 1870 stellte Rabuteau[2]) eine Reihe von Versuchen an, um die relative Giftigkeit verschiedener Alkohole, nämlich des Aethyl-, Butyl- und Amylalkohols zu ermitteln. Diese Versuche wurden mit Fröschen auf die Weise ausgeführt, dass die Thiere in Wasser gelegt wurden, das zuvor in bestimmten Proportionen, z. B.

---

1) *Action de l'alcool amylique sur l'organisme.* Thèse de Strasbourg, 1863. — Da es mir nicht gelungen ist diese Abhandlung von Cros mir zu verschaffen, so habe ich das Obenstehende nach Marvaud, *Les aliments d'épargne.* Paris 1874. citirt.

2) Union médicale. 1870. p. 165.

$^2/_{1000}$, $^5/_{1000}$, $^{10}/_{1000}$ u. s. w., mit den verschiedenen Alkoholarten versetzt war. Rabuteau beobachtete dann hauptsächlich Folgendes:

1. In Wasser, mit $^2/_{1000}$ Amylalkohol versetzt, wurden die Thiere nach 20 Minuten gefühllos. Ihre Haut nahm eine sehr dunkle Farbe an, wonebst auch das Blut dunkler als vorher erschien. Zu gleicher Zeit nahm auch die Frequenz der Herzschläge bedeutend ab. Nachdem die Thiere aus dem Wasser herausgenommen waren, erholten sie sich wieder. In Wasser, $^5/_{1000}$ Amylalkohol enthaltend, starben die Thiere nach 10—15 Minuten, nachdem die eben erwähnten Erscheinungen vorausgegangen waren.

2. In Wasser, $^2/_{1000}$ Butylalkohol enthaltend, zeigten sich bei den Thieren dieselben Erscheinungen, wie die eben erwähnten. Die Thiere waren aber noch nach Verlauf von 24 Stunden am Leben und erholten sich schnell und vollständig, nachdem sie aus der Flüssigkeit herausgenommen waren. In Wasser mit $^5/_{1000}$ Butylalkohol starben die Thiere, aber viel später als in Wasser mit eben so vielem Amylalkohol.

3. In Wasser mit $^{10-20}/_{1000}$ Aethylalkohol zeigten sich bei den Thieren allerdings die eben erwähnten Erscheinungen, aber diese waren kaum zu bemerken und verschwanden sehr schnell, nachdem die Thiere wieder in reines Wasser gesetzt waren.

Hieraus schloss Rabuteau:

dass der Amylalkohol wenigstens 15 mal stärker als der Aethylalkohol und 3—4 mal stärker als der Butylalkohol auf Frösche einwirke; und dass die Intensität der Wirkung der genannten homologen Alkohole in demselben Grade zunehme, als sie mehr von dem Atomcomplexe CH_2 enthalten, also in folgender Ordnung: Aethylalkohol = C_2H_6O, Butylalkohol = $C_4H_{10}O$, Amylalkohol = $C_5H_{12}O$. Zu demselben Resultat soll, nach Rabuteau, auch Dogiel in Kasan später gekommen sein.[1]

Gegen diese Versuche Rabuteau's ist eingewandt worden, theils dass man schwerlich aus den Wirkungen der in Rede stehenden Alkohole auf Frösche auf deren Wirkungen auf Menschen schliessen könne, und theils, dass die Art und Weise, wie die Versuche gemacht wurden, keine sichere Bestimmung der von den Thieren wirklich absorbirten Quantitäten der verschiedenen Alkohole, und demnach auch keine Schätzung der relativen Giftigkeit derselben gestatte. Ueberdies wäre es ja möglich, ja wahrscheinlich, dass die Reizung der ganzen Körperoberfläche, die durch die alkoholhaltigen Flüssig-

1) Bull. général de thérapeutique. T. LXXXIX. p. 372.

keiten bewirkt wurde, auf die Resultate hätte störend influiren können. Obgleich man aber mit Recht diese Einwendungen gegen Rabuteau's Versuche machen kann, so sind doch die dabei gewonnenen Resultate, wenn auch nicht in allen Einzelnheiten, so doch in der Hauptsache, durch von anderen Forschern später angestellte Versuche bekräftigt worden.

So hat z. B. Richardson[1]) bei Versuchen mit Thieren verschiedener Art gefunden, dass die giftigen Wirkungen, welche die in Rede stehenden Alkohole auf den Organismus ausüben, im Verhältniss zum Moleculargewicht derselben zunehmen, so dass sie bei dem Amylalkohol am grössten, bei dem Butylalkohol geringer und bei dem Aethylalkohol am geringsten sind. Ferner hat er auch beobachtet, dass die Erscheinungen und der Verlauf der acuten Intoxication mit sowohl dem Aethyl-, als dem Butyl- und dem Amylalkohol im Ganzen genommen dieselben sind. Bei allen zeigt sich nämlich die Wirkung der Intoxication zuerst an dem vasomotorischen Nervensystem, danach an dem Rückenmark und endlich an dem Gehirn, mit folgenden Symptomen: zu Anfang eine gesteigerte, aber danach wieder abnehmende Respirations- und Pulsfrequenz; ferner Schlaffheit in den willkürlichen Muskeln mit begleitender Unregelmässigkeit in deren Bewegungen; eine mehr und mehr ausgebildete Paralyse und daraus sich ergebende Unfähigkeit auf den Beinen zu stehen; abnehmende Empfindung und sinkende Körpertemperatur; endlich vollständige Unfähigkeit freiwilliger Bewegungen, Verschwinden der Empfindung und des Bewusstseins, mühevolle Respiration und, beim höchsten Grad der Intoxication, Stillstehen der Herzthätigkeit und Tod. Der Amyl- und der Propylalkohol sollen überdies fibrilläre Muskelzuckungen (Zittern) erzeugen, welches nach Richardson dagegen nicht mit dem Aethylalkohol — wenigstens nicht, wenn derselbe in nicht zu grosser Dosis verabreicht wird — der Fall sein soll.

Die Untersuchungen von Dujardin-Beaumetz und Audigé über die toxischen Eigenschaften der Alkoholarten, die, soweit mir bekannt ist, die neuesten über diesen Gegenstand angestellten sind, nehmen endlich unsere besondere Aufmerksamkeit in Anspruch, theils wegen ihres grossen Umfanges, theils auch, weil man aus den durch sie erhaltenen, in mehrerer Hinsicht bemerkenswerthen Resultaten, gewisse, in praktischer Beziehung sehr wichtige Schlussfolgerungen hat

---

1) Med. Times and Gazette. 1869. Dec. — *On alcohol,* a course of six cantor lectures. Twenty-second thousand. London 1878.

ziehen wollen. Ich glaube deshalb über dieselben ausführlicher berichten zu müssen.

Der ursprüngliche Zweck der Untersuchungen dieser Forscher war:

1. für jede der sogenannten Gährungsalkohole, durch Versuche an Thieren, deren relative Giftigkeit zu bestimmen und die Erscheinungen festzustellen, die sich bei acuter Vergiftung mit denselben zeigen;

2. in gleicher Hinsicht die verschiedenen Arten Spirituswaaren, wie sie im Handel vorkommen (alcools commerciaux) und vom Publicum genossen werden, zu studiren und

3. ebenfalls auf experimentellem Wege die Wirkungen der verschiedenen Alkoholarten und Spirituswaaren auf den lebenden Thierorganismus, wenn sie eine längere Zeit hindurch verabreicht und dadurch eine chronische Vergiftung hervorgerufen haben, zu ermitteln.

Nur auf die zwei ersten dieser Punkte haben Dujardin-Beaumetz und Audigé bisher ihre Untersuchungen ausdehnen können, die demnach den dritten und allerschwersten Punkt noch nicht berührt haben. Die Untersuchungen selbst und deren Resultate haben die genannten Forscher in dem Maasse, wie die Untersuchungen fortgeschritten sind, veröffentlicht[1]; sie nun aber schliesslich alle in einer Arbeit unter dem Titel: *Recherches expérimentales sur la puissance toxique des alcools* gesammelt. Dieses Werk ist noch nicht vollständig gedruckt, aber von dem ersten, bereits fertigen Theil haben die Verfasser gefälligst ein Exemplar zu meiner Verfügung gestellt.

In der Einleitung zu dieser Arbeit betonen die Verfasser besonders, dass der Zweck der in derselben beschriebenen Versuche gewesen sei, die relative Giftigkeit der Alkoholarten zu ermitteln, welche die Versuche umfasst haben, und zwar dadurch, dass sie für jede von ihnen deren „*dose toxique limite*“ bestimmten, worunter die Quantität von jedem Alkohol in reinem Zustand zu verstehen ist, die per Kilogramm vom Körpergewicht des Versuchsthieres erforderlich ist, um binnen 24—36 Stunden, unter stetem Fallen der Körpertemperatur, den Tod zu bewirken. Die Versuche, welche alle an Hunden ausgeführt wurden, haben nicht nur den Aethyl-, Propyl-, Butyl- und Amylalkohol („alcools monatomiques par fermentation“

1) Dujardin-Beaumetz et Audigé, Des propriétés toxiques des alcools par fermentation. Paris 1875. Im Auszuge ebenfalls in Bulletin général de thérapeutique. T. LXXXIX und in Comptes rend. de l'Académie des sciences für dasselbe Jahr. — Comptes rend. (1876) Tom. LXXXIII. p. 80. — La Tempérance. T. V. (1877) p. 49.

der Verfasser) umfasst, sondern sich auch zum Oenanthyl-, Capryl-, Cetyl- und Methylalkohol, Acetin, Aldehyd, Essigäther und Glycerin zu Mischungen der ursprünglichen Alkohole und endlich zu verschiedenen im Handel vorkommenden Spirituswaaren, die vom Publicum genossen werden, erstreckt. Genau abgewogene Quantitäten dieser verschiedenen Producte, theils ungemischt, theils mit Wasser oder Glycerin verdünnt, wurden den Versuchsthieren durch Einspritzung unter die Haut mittelst einer Pravaz'schen Spritze beigebracht. Bei einigen Versuchen wurden allerdings die Flüssigkeiten, deren relative Giftigkeit geprüft werden sollte, mittelst einer Schlundsonde direct in den Magen hineingeführt und wurde, um dem Erbrechen des Mageninhaltes vorzubeugen, die Speiseröhre sofort unterbunden. Auf diese letzteren Versuche aber wollen die Verfasser kein Gewicht legen, weil das Unterbinden der Speiseröhre eine so eingreifende Operation ist, dass dasselbe, besonders durch seine Folgen, das Resultat im wesentlichen Grade trübt und unsicher macht.

Von der acuten Intoxication mit Aethylalkohol gaben Dujardin-Beaumetz und Audigé ungefähr dasselbe Bild, wie das oben, nach Richardson, angeführte und übrigens haben sie gefunden:

dass die Erniedrigung der Körpertemperatur, welche die Intoxication begleitet, bei jüngeren Thieren grösser als bei älteren und überdies natürlich von der Grösse der Dosis und bis zu einem gewissen Grade auch von der Temperatur der umgebenden Luft abhängig sei;

dass das Erbrechen nicht nur dann erfolge, wenn der Alkohol in den Magen des Thieres eingeführt wird, sondern auch dann, wenn derselbe unter die Haut eingespritzt wird;

dass die acute Intoxication mittelst des Propyl-, Butyl- und Amylalkohols im Ganzen genommen das nämliche Bild zeige, als die Intoxication mit Aethylalkohol, doch so, dass der zuletzt genannte Alkohol am wenigsten intensiv wirkt und dass, in Uebereinstimmung mit den Versuchen der früheren Forscher (Rabuteau, Richardson), die Giftigkeit der in Rede stehenden homologen Alkohole um so grösser ist, als deren Moleculargewicht und demzufolge auch deren Gasdichtigkeit grösser und deren Siedepunkt höher ist; dass demnach, wenn die relative tödtende Dosis (dose toxique limite) des Aethylalkohols 7,75 Grm. per Kilogramm Körpergewicht ist, dieselbe für den Propylalkohol[1]) 3,80, für den Butylalkohol 1,80 und für den Amylalkohol nur 1,50 Gramm betrage;

1) Dujardin-Beaumetz und Audigé haben gefunden, dass der Isopropylalkohol sich in toxischer Hinsicht ganz wie gewöhnlicher Propylalkohol verhalte.

dass die in Rede stehenden Alkohole, wenn sie miteinander vermischt sind, ihre toxischen Eigenschaften nicht gegenseitig aufheben oder vermindern;

dass die pathologischen Veränderungen, die bei den Thieren getroffen werden, welche in Folge der Alkoholintoxication gestorben sind — hauptsächlich aus Hyperämien, zuweilen zu Hämorrhagien gesteigert, im Darmkanal und in den übrigen Eingeweiden des Bauches, in den Lungen und im Gehirn bestehend — für alle die in Rede stehenden Alkohole ganz die nämlichen seien, nur von verschiedener Intensität und im Allgemeinen von dem Wege, auf welchem diese in den Organismus eingeführt worden sind, unabhängig.

Was den Methyl-, Oenanthyl-, Capryl- und Cetylalkohol anbetrifft, so haben Dujardin-Beaumetz und Audigé gefunden, dass dem letztgenannten, der bei gewöhnlicher Temperatur fest und im Wasser unlöslich ist, toxische Eigenschaften, ungeachtet seines hohen Moleculargewichtes, ganz und gar fehlen, während sie die relative tödtende Dosis des Methylalkohols zu 7 Gramm, die des Oenanthylalkohols zu (kaum) 8 Gramm und die des Caprylalkohols zu 7—7,5 Gramm per Kilogramm Körpergewicht angeben. Sie glauben auch gefunden zu haben, dass der Oenanthyl- und Caprylalkohol, deren Giftigkeit, wie aus dem Obenstehenden zu ersehen, ungeachtet ihres grösseren Moleculargewichtes sich nur wenig von der des Aethylalkohols unterscheidet, mit diesem vermischt, viel giftiger werden, und zwar in dem Grade, als die Menge des Oenanthyl- oder Caprylalkohols in der Mischung vermindert wird. Demgemäss soll eine Mischung von gleichen Theilen Aethyl- und Oenanthylalkohol, in einer Dosis von 6,88 Gramm per Kilogramm Körpergewicht, nicht immer den Tod zur Folge haben, während dagegen eine Dosis von nur 5,80—5,90 Gramm einer Mischung derselben Alkohole, die nur 10—13 pCt. Oenanthylalkohol enthält, hinreichend ist, um die genannte Wirkung herbeizuführen. Ferner soll auch eine Mischung von gleichen Theilen Aethyl- und Caprylalkohol, in einer Dosis von 7,26 Gramm per Kilogramm Körpergewicht verabreicht, erst nach einigen Tagen den Tod zur Folge haben, während von einer solchen Mischung, die nur 10—13 pCt. Caprylalkohol enthält, 5,89—5,90 Gramm per Kilogramm hinreichend sind, um diese Wirkung schnell herbeizuführen.

Während die relative tödtende Dosis reinen Methylalkohols, wie oben gesagt, von Dujardin-Beaumetz und Audigé zu 7 Gramm per Kilogramm Körpergewicht bestimmt ist, so soll dagegen derselbe Alkohol im unreinen Zustande noch giftiger sein. Von dem

Holzgeist des Handels ist deshalb nach Dujardin-Beaumetz und Audigé die relative tödtende Dosis nur 5,75 Gramm und von Aceton, — eine gewöhnliche Verunreinigung des Methylalkohols — ungefähr 5 Gramm per Kilogramm des Körpergewichts.

Der Methylalkohol, auch der vollkommen reine, sollte also, ungeachtet seines geringeren Moleculargewichts, etwas giftiger sein, als sowohl der Aethylalkohol wie auch der Oenanthyl- und Caprylalkohol, welche beiden letztgenannten, wie schon erwähnt, ungeachtet ihres grösseren Moleculargewichtes in keinem bemerkenswerthen Grade giftiger sind als der Aethylalkohol. Die Regel, die man hat aufstellen wollen, dass die dem Aethylalkohol homologen Alkohole um so giftiger sind, als deren Moleculargewicht grösser und deren Siedepunkt höher ist, hält also die ganze homologe Reihe hindurch nicht Stich, wenn sie auch für den Aethyl-, Propyl-, Butyl- und Amylalkohol gilt. Hier muss doch erwähnt werden, dass sowohl Rabuteau als Richardson, im Gegensatz zu Dujardin-Beaumetz und Audigé, gefunden haben, dass der Methylalkohol weniger giftig sei als alle die letztgenannten Alkohole.

Die Symptome, die bei der Vergiftung mit Methylalkohol und Aceton sich zeigen, sind nach Dujardin-Beaumetz und Audigé denen ähnlich, die vom Aethylalkohol hervorgebracht werden, nur mit dem Unterschied, dass sie sich schneller entwickeln; aber die von Oenanthyl- und Caprylalkohol hervorgerufenen fanden sie von den vorigen darin abweichend, dass die cerebrale Excitation vor einer gewissen Betäubung und Unempfindlichkeit zurücktritt, und dass zu Anfang der Vergiftung die Erniedrigung der Körpertemperatur gering ist, während dagegen die später auftretenden convulsiven Symptome mehr in die Augen fallen. Die pathologischen Veränderungen, die bei Thieren angetroffen werden, welche sowohl mit Methylalkohol und Aceton, wie auch mit Oenanthyl- und Caprylalkohol zu Tode vergiftet worden sind, sind in der Hauptsache dieselben, wie die, welche durch die vorhin erwähnten sogenannten Gährungsalkohole bewirkt werden. Nach der Vergiftung mit Oenanthyl- und Caprylalkohol soll man doch zuweilen in der Blase überdies einen blutigen Harn angetroffen haben.

Es scheint, als hätten Dujardin-Beaumetz und Audigé zu Anfang ihrer Versuche das Glycerin für vollkommen unschädlich gehalten, denn sie sagen in ihrer ersten Abhandlung über die toxischen Eigenschaften der Alkohole, dass sie nach verschiedenem Suchen in dem Glycerin ein passendes Verdünnungsmittel für die Alkohole, womit sie experimentirten, gefunden hätten, — ein Verdünnungsmittel,

das auf keine Weise auf die toxischen Eigenschaften der Alkohole einwirke, das aber deren irritirende Wirkung bedeutend abschwäche.[1]) Sie wandten deshalb bei der ersten und wichtigsten Versuchsreihe, die sie anstellten und die den Aethyl-, Propyl-, Butyl- und Amylalkohol umfasste, das Glycerin als Verdünnungsmittel an. Ungefähr ein Jahr nach der Publication dieser Versuche waren sie indess zu einer anderen Ansicht über die toxischen Eigenschaften des Glycerins gekommen. Damals hatten sie nämlich gefunden, dass Glycerin, in einer Dosis von 8,5 — 10 Gramm per Kilogramm Körpergewicht unter die Haut eingespritzt, tödtend wirke; und die Zusammenfassung der dabei auftretenden Symptome nannten sie „acuten Glycerinismus". Die relative tödtende Dosis des Glycerins haben Dujardin-Beaumetz und Audigé später genauer zu 8,5—9 Gramm per Kilogramm bestimmt. Bei dieser Dosis ähneln die sich dabei zeigenden Symptome in hohem Grade denen, die vom Oenanthyl- und Caprylalkohol hervorgerufen werden; aber bei noch grösseren Dosen treten die convulsiven Symptome scharf in den Vordergrund, die Temperatur steigt um einige Grade, anstatt zu fallen und der Verlauf der Vergiftung, wobei die Intelligenz ungetrübt bleibt, ist schnell. Wie zuweilen bei der Vergiftung mit Oenanthyl- und Caprylalkohol wird der Harn auch bei dem acuten Glycerinismus — aber da fast immer — blutig; und die übrigen pathologischen Veränderungen, die dabei zu gleicher Zeit sich zeigen, sind auch im Ganzen genommen die nämlichen wie bei der Vergiftung mit den eben erwähnten Alkoholen.

Die Versuche, welche Dujardin-Beaumetz und Audigé mit dem Aldehyd und dem Essigäther angestellt haben, sind nur gering an Anzahl. Die relative tödtende Dosis des Aldehyds nehmen sie inzwischen zu ungefähr 1 Gramm und die des Essigäthers zu ungefähr 4 Gramm per Kilogramm Körpergewicht an. Die Symptome, die bei der Vergiftung mit diesen beiden Stoffen auftreten, gleichen einander, in beiden Fällen zuerst aus einer sehr starken Excitation mit beschleunigter Respiration und Circulation bestehend, wonach sich convulsive Symptome zeigen und Empfindungslosigkeit in grösserem oder geringerem Grade eintritt. Der Verlauf der Vergiftung ist, besonders was den Aldehyd betrifft, äusserst rasch und das Gift wird sehr schnell eliminirt.

Ueber die toxischen Eigenschaften des Aldehyds, des Essigäthers und gewisser anderer Aetherarten, sowie des Aethylalkohols, haben

1) Bulletin général de thérapeutique. T. LXXXIX. p. 211.

Albertoni und Lussana schon vor Dujardin-Beaumetz und Audigé Versuche angestellt.[1]) Was den Aldehyd betrifft, so stimmen deren Resultate ziemlich mit denen der Herren Dujardin-Beaumetz und Audigé überein, dagegen nicht was den Essigäther belangt, dem Albertoni und Lussana keine toxischen Eigenschaften zuerkennen wollen.

[Obgleich, wie schon vorhin erwähnt, Dujardin-Beaumetz und Audigé gefunden haben, dass die verschiedenen Gährungsalkohole miteinander vermischt, im Allgemeinen jeder mit seiner ursprünglichen Giftigkeit wirkt, so glauben sie doch beobachtet zu haben, dass in Mischungen von Aethyl- und Amylalkohol dieser letztere mit grosser relativer Giftigkeit wirke, wenn die Quantität desselben in der Mischung verhältnissmässig gering ist. Es würde demnach hier ein ähnliches Verhältniss obwalten, wie es Dujardin-Beaumetz- und Audigé beim Oenanthyl- und Caprylalkohol wollen beobachtet haben und wovon auf S. 366 gesprochen worden ist. Dieses hat die Herren Dujardin-Beaumetz und Audigé zu folgender Aeusserung veranlasst, die wir hier mit ihren eigenen Worten anführen: „Quoique nous reconnaissions combien il est difficile de rapporter à un alcool type l'action nocive d'autres alcools qui en diffèrent par leur composition chimique, par leur origine et leurs effets toxiques, nous avons pensé cependant qu'il serait intéressant de signaler ces faits, car ils jettent une certaine lumière sur le pouvoir toxique des alcools commerciaux, en nous montrant qu'il suffit, pour augmenter dans des proportions considérables le pouvoir toxique de l'alcool étylique, de faibles quantités d'alcools plus élevés dans la serie atomique".[2])

Diesen Gedanken, obgleich unter anderer Form hatten Dujardin-Beaumetz und Audigé schon im Jahre 1876 in einer Note an die Académie des sciences[3]) ausgesprochen und Lunier wurde dadurch zu der mehr als gewagten Annahme veranlasst, die in der Prämisse des folgenden, seiner oben citirten Arbeit entnommenen Schlusssatzes enthalten ist: „Si d'un autre coté, l'on considère que les rectifications successives qu'on est obligé de faire subir aux alcools d'industrie pour les débarrasser de leur mauvais goût, ont pour effet de les rendre de moins en moins assimilables et de plus en plus dangereux pour l'organisme dans lequel ils ont été introduits,

1) Lo Sperimentale. 1874. p. 782.

2) Dujardin-Beaumetz et Audigé, Recherches expérimentales sur la puissance toxique des alcools. p. 148.

3) Comptes rendus de l'Académie des sciences (1876) T. LXXXIII. p. 80.

on est effrayé des ravages que doivent produire et que produisent en réalité ces alcools".[1])

Die Resultate von Dujardin-Beaumetz's und Audigé's Versuchen mit verschiedenen im Handel vorkommenden, vom Publicum genossenen Spirituswaaren, zur Ermittlung deren relativer Schädlichkeit, wenn sie auf die eine oder andere Weise in den Organismus eingeführt werden, sollen in dem letzteren Theil ihrer soeben citirten Arbeit enthalten sein. Da dieser Theil aber bisher nicht gedruckt und veröffentlicht ist, so kennen wir diese Versuche nur durch einen kürzeren Aufsatz von Dujardin-Beaumetz und Audigé in der Zeitschrift *La Tempérance* unter dem Titel: *Considérations générales sur la puissance toxique des alcools.*[2]) Soweit sich daraus ersehen lässt, folgten sie bei diesen Versuchen derselben Methode, die sie bei den früher erwähnten mit den reinen Alkoholarten angewandt hatten und sie fanden dabei, dass, zur Herbeiführung (bei Hunden) von Vergiftung mit tödtlichem Ausgang nach einer Zeit von höchstens 36 Stunden, per Kilogramm Körpergewicht erforderlich sei:

Weinspiritus (alcool de vin dit de Montpellier) . .	7,90 Grm.[3]);
Spiritus von Milch (koumys, alcool de lait) . . .	6,90 „
„ „ Weintrestern (alcool de marc) . . .	6,80 „
„ „ Cider (alcool de cidre)	6,80 „
„ „ Melasse, rectificirter (alcool de mélasses rectifié)	6,60 „
„ „ Runkelrüben do. (alcool de betteraves rectifié)	6,60 „
„ „ Getreide (alcool de blé)	6,55 „
Phlegma von Melasse (flegme de mélasses) . . .	6,45 „
„ „ Runkelrüben (flegme de betteraves) .	6,45 „
„ „ Getreide (flegme de grains)	6,40 „
Spiritus zu technischen Zwecken (alcool pour les arts)	6,40 „
„ von Kartoffeln, rectificirt	6,30 „
Branntwein, sehr schlecht (débit de vin)	6,25 „
Rohspiritus von Kartoffeln	6,20 „

Dieses sind in der Kürze die Resultate von Dujardin-Beaumetz's und Audigé's Versuchen, gegen die doch höchst wesentliche Anmerkungen zu machen sind.

1) A. St. S. 211.

2) La Tempérance. T. V. (1877) p. 49.

3) Diese Zahl, sowie die nachfolgenden, bezeichnen natürlicher Weise die Quantität wasserfreien Alkohols, welche in der per Kilogramm Körpergewicht verabreichten Dosis enthalten war.

Dass die hypodermatische Methode, bei Experimenten mit kräftig wirkenden Stoffen, von denen zur Hervorbringung von allgemeinen Wirkungen nur so kleine Quantitäten erforderlich sind, dass die locale Irritation und ihre Folgen nichts zu bedeuten haben, vollständig geeignet und berechtigt ist, — kann nicht bezweifelt werden; aber anders gestaltet sich die Sache, wenn, wie in einer grossen Anzahl von Dujardin-Beaumetz's und Audigé's Versuchen, die Menge der unter die Haut eingespritzten, mehr oder weniger irritirenden Flüssigkeit 2—300, ja sogar 400 Gramm, — also höchst bedeutend ist. In solchem Falle müssen, um diese ganze Quantität hineinzubringen, eine grosse Anzahl — 30—60, ja vielleicht noch mehr — Einspritzungen unmittelbar nach einander auf verschiedenen Stellen der Körperoberfläche gemacht werden. Die Wirkungen davon sind leicht einzusehen. Am nächsten dürften sie mit denen vergleichbar sein, die von einem ausgedehnteren Brennschaden auf der Haut hervorgerufen werden. Der Schmerz und die Erschütterung des Nervensystems, die dadurch verursacht werden, müssen bedeutend sein, und die Folgen der localen Irritation sind, wie aus den Versuchen Dujardin-Beaumetz's und Audigé's genugsam hervorgeht, dass phlegmonöse Herde entstehen, die in Suppuration übergehen, von der Zerstörung des subcutanen Bindegewebes begleitet.

Hiergegen wenden Dujardin-Beaumetz und Audigé ein: „Quant aux désordres locaux, déterminés dans le tissu cellulaire par la présence du liquide injecté, ils ne sont capables à eux seuls d'entraîner la mort; nous verrons, en effet dans le cours de ce travail, un certain nombre de faits dans lesquels des phlegmons souscutanés, dus à des doses énormes de substance irritante administrée (15 grammes et plus par kilogramme du poids du corps) ont pu se terminer par la guérison. Nous reconnaissons toutefois que, dans les cas où les animaux ne succombent que dans les cinq à six jours qui suivent le debut de l'expérience, les inflammations diffuses du tissu cellulaire doivent contribuer, dans une certaine mesure, à l'état de déperissement qui precède les accidents mortels, mais elles sont loin d'en être la cause principale, car l'autopsie nous révèle dans les viscères des lésions capables, à elles seuls, d'expliquer l'arrêt des fonctions vitales". — Wäre es doch nicht möglich, dass diese „lésions dans les viscères" nicht so sehr vom Alkohol, als vielmehr gerade von der Irritation und den daraus entstandenen phlegmonösen Processen in dem subcutanen Bindegewebe, welche dort durch die Injection der alkoholischen Flüssigkeiten erzeugt worden sind, herrühren können? Ich halte dies für sehr wahrscheinlich; denn gerade ein solcher Con-

gestionszustand im Darmkanal [1]) und den übrigen Viscera der Bauchhöhle, in den Lungen und im Gehirn, wie Dujardin-Beaumetz und Audigé sie bei ihren Versuchen beobachtet haben und die gar zur Hämorrhagie sich steigern kann, tritt auch, wie bekannt, nach grösseren Beschädigungen der Haut, die auf andere Weise, z. B. durch Verbrennung veranlasst sind, als Folge der gehemmten Hautcirculation auf; und in solchem Falle wird ja der bei den Versuchen Dujardin-Beaumetz's und Audigé's durch die Injectionen hervorgerufene krankhafte Process im subcutanen Bindegewebe nicht eine unbedeutende, sondern eine höchst wesentliche Ursache des tödtlichen Ausganges. Das Sachverhältniss, worauf Dujardin-Beaumetz und Audigé sich weiter berufen, dass nämlich in einigen ihrer Versuche, wo grosse Dosen der irritirenden Flüssigkeiten unter die Haut eingespritzt worden sind, die Versuchsthiere nicht gestorben und die phlegmonösen Abscesse nach einiger Zeit wieder geheilt sind, beweist natürlich nur, dass unter günstigen Verhältnissen dieser glückliche Ausgang stattfinden kann, keineswegs aber, dass die krankhaften Processe im subcutanen Bindegewebe, im Falle eines tödtlichen Ausganges, in keinem wesentlichen Grade dazu beigetragen haben.

Dujardin-Beaumetz und Audigé meinen übrigens, dass, wenn auch die krankhaften Processe in dem subcutanen Bindegewebe bis zu einem gewissen Grade auf den Verlauf und Ausgang der Intoxication sollten Einfluss haben, dieser Einfluss doch in ihren, an einer und derselben Art Thieren und stets auf die nämliche Weise ausgeführten Versuchen gleich und demnach nicht auf die Resultate einwirkend sein müssen, da hier nur die Aufgabe vorlag, die relativen tödtenden Dosen der verschiedenen Alkoholarten und anderen alkoholischen Flüssigkeiten zu bestimmen. Dieser Schluss könnte sich auch hören lassen, wenn es keine individuellen Verschiedenheiten und ungleiche Widerstandsfähigkeit der Versuchsthiere gäbe; da aber dieses in hohem Grade der Fall ist, so kann demselben keine Gültigkeit zuerkannt werden.

Nicht bei allen Versuchen Dujardin-Beaumetz's und Audigé's waren jedoch die Quantitäten der unter die Haut eingespritzten Flüssigkeiten so gross, wie die oben angeführten; denn bei einigen Versuchen war die Flüssigkeitsquantität nicht grösser als 50 Gramm, zuweilen noch geringer. Da indessen die allermeisten dieser Ver-

---

1) Im Gegensatz hierzu hat Richardson bei Thieren, die mit Alkohol zu Tode vergiftet waren, keine krankhafte Veränderung im Darmkanal nach unten von dem Magen finden können (Med. Times and Gazette 1869. Dec. p. 703 ff.).

suche mit den reinen, nicht verdünnten und demnach sehr stark irritirenden Alkoholen ausgeführt wurden, so waren die subcutane Reizung und ihre Folgen auch in diesen Versuchen sehr bedeutend. So gibt es unter denselben einen, in dem 47,63 Gramm wasserfreien Aethylalkohols, unter die Haut eingespritzt, „décollements de la peau dans une assez grande étendue“ hervorriefen; einen zweiten, in dem 25,02 Gramm wasserfreien Propylalkohols „suffusions sanguines dans les parties du tissu cellulaire où ont été pratiquées les injections“ verursachten; einen dritten, in dem 23,13 Gramm wasserfreien Amylalkohols zu „plusiers foyers de suppuration“ im Bindegewebe Veranlassung gaben; einen vierten, in dem, nachdem eine Mischung von 8,44 Gramm reinen Caprylalkohols und 32,78 Gramm reinen Aethylalkohols (zusammen 41,22 Gramm) unter die Haut eingespritzt worden, das Thier nach einigen Tagen „finit par succomber avec une série d'abcès dans les points du tissu cellulaire qui on servi à l'injection“ etc. — Auch gegen diese Versuche kann man also die obigen Anmerkungen machen.

Eine andere Anmerkung muss man gegen die Anwendung richten, die Dujardin-Beaumetz und Audigé von dem Glycerin als Verdünnungsmittel der Alkohole, womit sie experimentirten, gemacht haben. Wie vorhin erwähnt worden, scheinen Dujardin-Beaumetz und Audigé erst, nachdem sie schon einen grossen Theil ihrer Versuche, nämlich die mit Aethyl-, Propyl-, Butyl- und Amylalkohol, ausgeführt hatten, bemerkt zu haben, dass das Glycerin, für sich allein unter die Haut injicirt, krankhafte Erscheinungen hervorbringen und tödtlich wirken kann.[1]) Nachdem sie diese Erfahrung gemacht hatten, hätten sie natürlich alle die Versuche verwerfen müssen, bei denen Glycerin als Verdünnungsmittel angewandt worden war, weil es bei physiologischen Versuchen immer als erste Regel gilt, so weit wie möglich alle die Factoren zu eliminiren, die auf die Versuche störend einwirken und deren Resultat unsicher machen können. Dieses haben Dujardin-Beaumetz und Audigé indess nicht für nöthig gehalten, sondern nur zu einigen Versuchen, in denen die Quantität des angewandten Glycerins sehr gross gewesen, die Anmerkung gemacht, dass diese Versuche dadurch unzuverlässig geworden seien. Dujardin-Beaumetz und Audigé sind der Ansicht, dass 4—5 Gramm Glycerin per Kilogramm Körpergewicht, als Vehikel für andere Alkoholarten angewandt, keinen wesentlichen Einfluss auf das Resultat haben. Da aber aus ihren eigenen Versuchen mit Glycerin

1) Vgl. Plósz, im Arch. f. d. gesammte Physiologie. Bd. XVI. S. 153.

hervorgeht, dass 7,62 Gramm davon per Kilogramm, unter die Haut eingespritzt, allein für sich Anlass zu „accidents graves“ et „mort au bout de quatre jours“ geben können, so glaube ich nicht, dass anzunehmen sei, 4—5 Gramm hätten nur „un faible part dans les accidents toxiques“.

Schon lange hat man gewusst, dass das Glycerin, auf einen entblössten Nerven applicirt, für diesen eines der allerheftigsten Reizmittel sei; und man konnte deshalb schon im Voraus erwarten, dass beim Einspritzen grosser Quantitäten davon unter die Haut die Symptome auftreten würden, die Dujardin-Beaumetz und Audigé unter dem Namen „acuter Glycerinismus“ zusammengefasst haben. Die Wirkung des Glycerins scheint dabei doch nicht auf einer für dasselbe specifischen Giftigkeit zu beruhen, denn Catillon[1]), der auch mit dem Glycerin experimentirt hat, erwähnt, er habe einem Hunde 500—800 Gramm davon (in mehreren kleinen Dosen vertheilt) während eines Monats täglich eingegeben, ohne dass das Thier davon das Geringste zu leiden schien. Wenn aber grosse Quantitäten Glycerin, z. B. 15 Gramm per Kilogramm Körpergewicht auf einmal eingegeben werden, sollen nach Catillon krankhafte Erscheinungen mit tödtlichem Ausgang dadurch verursacht werden können.[2]) In diesem letztgenannten Fall, sowie auch wenn das Glycerin in unmittelbare Berührung mit den Nerven kommt, wirkt es vielleicht durch die Begierigkeit, womit es das Wasser aus seiner Umgebung anzieht und in sich aufnimmt. —

Aus diesen Anmerkungen, zu denen ich, mit aller Anerkennung des grossen Interesses und der Ausdauer, welche Dujardin-Beaumetz und Audigé durch ihre mühevollen und zeitraubenden Untersuchungen an den Tag gelegt haben, gegründete Veranlassung zu haben glaube, und zu denen ich mich noch mehr aufgefordert gefühlt habe, nachdem ich auf dem in Paris dieses Jahr abgehaltenen internationalen Alkoholcongress Gelegenheit gehabt habe, Dujardin-Beaumetz und Audigé einige ihrer Versuche ausführen zu sehen, folgt natürlich, dass ich diesen Versuchen nicht diejenige Beweiskraft zuerkennen kann, welche sie, auf Grund ihrer grossen Anzahl sonst haben müssten. Es ist wahr, dass Dujardin-Beaumetz und Audigé in Uebereinstimmung mit früheren Forschern, die Giftigkeit der einatomigen sogenannten Gährungsalkohole im Verhältniss zu

1) Archives de physiologie 1871. I — Bull. général de thérapeutique. T. XCII p. 130.

2) Vgl. Luchsinger, im Archiv f. d. gesammte Physiologie. Bd. VIII. S. 289.

deren Moleculargewicht und Siedepunkt zunehmen gesehen haben; dass aber dieses Resultat aus ihren Untersuchungen hervorgegangen ist, hat, wenn es nicht auf Zufälligkeiten beruht haben sollte, wahrscheinlich darin seinen Grund, dass der Unterschied in der Giftigkeit dieser Alkohole im reinen Zustande wirklich so bedeutend ist, dass derselbe, trotz der Fehler, mit welchen, wie ich glaube nachgewiesen zu haben, Dujardin-Beaumetz's und Audigé's Versuche behaftet sind, sich dennoch geltend gemacht habe.

Anders wird dagegen die Sache, wenn Dujardin-Beaumetz's und Audigé's Versuchsmethode zur Ermittelung der relativen Schädlichkeit der im Handel vorkommenden Spirituswaaren angewandt wird. Von diesen müssen dann sehr grosse Quantitäten unter die Haut eingespritzt werden; und die krankhaften Veränderungen in dem subcutanen Bindegewebe, welche dadurch hervorgerufen werden, müssen, wie oben nachgewiesen worden ist, in so hohem Grade auf den Ausgang der Versuche einwirken, dass ein Unterschied in der Giftigkeit dieser verschiedenen Spirituswaaren, der, wo derselbe sich findet, natürlich bedeutend geringer sein muss als der der reinen Alkohole, mit einiger Sicherheit nicht zu bestimmen ist.

Laut der hier oben (S. 370) mitgetheilten Tabelle der Herren Dujardin-Beaumetz und Audigé sollte rectificirter Spiritus, aus Kartoffeln bereitet, nicht nur eben so giftig, sondern sogar noch etwas giftiger sein, als das bei der Destillation von sowohl Getreide- wie Melassebranntwein erhaltene Phlegma, in welchem doch mehrere von den, den Branntwein verunreinigenden und relativ giftigeren höheren Alkoholarten (Butylalkohol, Amylalkohol u. a.) vorzugsweise vorhanden sein müssen; — und derselbe rectificirte Kartoffelspiritus sollte beinahe eben so giftig sein wie der Rohspiritus von Kartoffeln. Uebrigens scheint der Unterschied in der Giftigkeit der in der Tabelle aufgeführten Spirituswaaren sehr gering zu sein, ja, was mehrere von ihnen betrifft, so gut wie keiner. Am grössten zeigt er sich zwischen dem Weinspiritus und den übrigen Spirituswaaren; aber auch dieser Unterschied (1 — 1,7 Gramm per Kilogramm Körpergewicht) ist nicht grösser, als derjenige, welchen man bei verschiedenen Versuchen mit einer und derselben Spiritusart nicht selten zu beobachten Gelegenheit hat. Dujardin-Beaumetz und Audigé geben auch selbst zu, dass der Unterschied zwischen den in der Tabelle angegebenen Zahlen sehr gering sei, wollen aber gleichwohl demselben eine recht grosse Bedeutung beilegen. Sie sagen nämlich: „Les différences qui séparent les deux points opposés de notre échelle, ne sont pas très-marquées, puisqu'il s'agit à peine de

1 gramme [1]), mais cependant lorsqu'on examine, d'une part, les conditions expérimentales dans lesquelles nous nous trouvions et de l'autre, les alcools que nous expérimentions, cette différence minime est encore considérable". — Im Gegentheil, möchte ich glauben, müsste dieser höchst geringe Unterschied (différence minime) gerade in Folge der Beschaffenheit der Versuchsmethode, wenn möglich, noch geringer und Nichts beweisend werden.

Die Beobachtung, die Dujardin-Beaumetz und Audigé glauben gemacht zu haben, dass sowohl der Oenanthyl- und Capryl-, wie auch der Amylalkohol, mit Aethylalkohol gemischt, mit einer relativ grösseren Giftigkeit auftreten, wenn die Menge derselben in der Mischung vermindert wird, ist sehr eigenthümlich. Zwar ist zu verstehen, dass, wenn ein giftiger Stoff, der in Wasser unlöslich oder schwerlöslich, in Spiritus aber leichtlöslich ist, durch dieses Lösungsmittel in vollständige Auflösung versetzt wird, schneller absorbirt wird und dadurch eine grössere Wirkung hervorbringt, als wenn derselbe in einer Mischung mit Wasser nur unvollständig aufgelöst ist; aber schwerer lässt sich erklären, wie Oenanthyl-, Capryl- und Amylalkohol, schon in Spiritus gelöst, eine grössere Giftigkeit bekommen können, wenn deren Menge in der spirituösen Lösung vermindert wird. Gegen die Versuche, aus denen Dujardin-Beaumetz und Audigé diese Schlussfolgerung gezogen haben, kann man indessen, mit Rücksicht auf die dabei angewandten Methoden, dieselben Anmerkungen machen, die hier vorhin gegen ihre Versuche im Allgemeinen vorgebracht worden sind; und die Gültigkeit des Schlusssatzes, sowie auch die Richtigkeit der von Dujardin-Beaumetz und Audigé darauf begründeten Erklärung der grossen Schädlichkeit, welche, ihrer Ansicht nach, die gewöhnlichen Branntweinsorten (alcools commerciaux) haben sollen, wird dadurch sehr fraglich.

Aus dem Bericht, den ich hier über die bisher ausgeführten Untersuchungen der Wirkungen der verschiedenen Alkoholarten und Spirituswaaren auf den lebendigen Organismus, um deren relative Giftigkeit zu ermitteln, geliefert habe, geht hervor, dass, auf Grund der übereinstimmenden Resultate verschiedener Forscher und auf verschiedene Weise ausgeführter Versuche, es als entschieden zu betrachten ist, dass reiner Aethylalkohol weniger giftig ist als Propyl-, Butyl- und Amylalkohol ebenfalls in reinem Zustande, und dass die relative Giftigkeit dieser homologen Alkohole im Verhältniss zu deren

1) Richtiger 1,7 Gramm.

Moleculargewicht, Gasdichtigkeit und Siedepunkt zunimmt — vom Aethylalkohol aufwärts bis zum Amylalkohol —, wenn auch der Grad ihrer verschiedenen Giftigkeit noch nicht als genau bestimmt zu betrachten ist; — dass aber dagegen die Frage der relativen Giftigkeit oder Schädlichkeit der im Handel vorkommenden Spirituswaaren, die vom Publicum verbraucht werden, noch für unentschieden zu halten ist.

Um zur Beantwortung dieser Frage beizutragen, habe ich, wie schon oben erwähnt, über die acute Intoxication mit Branntwein von verschiedener Reinheit eine Reihe von Versuchen ausgeführt. Die Branntweinsorten, die zu diesen Versuchen angewandt worden sind, waren:

1. reiner Branntwein, d. h. eine Mischung von reinem Aethylalkohol mit destillirtem Wasser in einem solchen Verhältniss, dass dieselbe bei + 15 ° C. 46 Volumprocente wasserfreien Alkohols enthielt;

2. durch Kohle gereinigter Branntwein, ebenfalls 46 Volumenprocente wasserfreien Alkohols bei + 15 ° C. enthaltend;

3. Rohbranntwein von Kartoffeln, zu 46 Volumenprocenten verdünnt.

Ausserdem sind einige Versuche mit Mischungen in verschiedenen Verhältnissen von reinem Branntwein mit reinem Amylalkohol ausgeführt worden.

Als Versuchsthiere sind Kaninchen angewandt worden. Gegen die Wahl dieser Thiere könnte man vielleicht den Einwand machen, dass man von denselben, die in der Reihe der Thiere nicht besonders hochstehen und die ausschliesslich von Vegetabilien leben, keine Schlussfolgerungen ziehen kann, die auch, den Menschen betreffend, gültig wären. Ich glaube jedoch, dass in diesem Fall ein solcher Einwand nicht ganz berechtigt wäre. Wenn man nämlich die Resultate der bedeutenden Anzahl Versuche, die verschiedene Forscher über die Wirkung des Aethylalkohols auf den lebenden Organismus ausgeführt haben, erwägt, so wird man finden, dass die Symptome der acuten Vergiftung mit diesem Alkohol bei Thieren verschiedener Art, auch ziemlich niedrig stehenden, und beim Menschen, wenn auch in gewissen Einzelheiten von einander abweichend, in der Hauptsache doch dieselben sind. Wenn man überdies bedenkt, dass, wie wir aus dem Vorhergehenden schon wissen, die acuten Wirkungen des Amylalkohols, wie auch des Propyl- und Butylalkohols, welche als Bestandtheile sich im Fuselöl finden, mit denen des Aethylalkohols gleichartig sind und nur durch verschiedene Intensität und Dauer sich von diesen unterscheiden, so ist es ohne Zweifel berechtigt, zur Ermittelung der relativen Giftigkeit der genannten Alkoholarten,

Kaninchen als Versuchsthiere anzuwenden und die Resultate der Versuche auch für den Menschen als geltend zu betrachten. Die genannten Thiere bieten, nebst dem, dass sie leicht zu haben und zu hantieren sind, den wesentlichen Vortheil dar, dass man bei den Versuchen mit ihnen nicht zur hypodermatischen Methode, deren Nachtheile und Unsicherheit hier oben nachgewiesen worden ist, seine Zuflucht zu nehmen braucht. Wie bekannt, erbrechen sich die Kaninchen nie und dadurch wird es leicht ihnen genau abgemessene Dosen der verschiedenen alkoholischen Flüssigkeiten auf dem gewöhnlichen Wege durch den Schlund beizubringen, ohne dass es nach dem Eingeben nöthig ist, zur Verhinderung des Erbrechens des Mageninhalts, die Speiseröhre zu unterbinden.

Obgleich die individuellen Verschiedenheiten der Kaninchen bei weitem nicht so gross sind, wie bei den höher stehenden Thieren, z. B. bei den Hunden, so sind dieselben doch auch bei ihnen so bedeutend, dass bei zwei Individuen von demselben Körpergewicht, die übrigens gesund und gut entwickelt sind, dieselbe Dosis der nämlichen alkoholischen Flüssigkeit einen sehr verschiedenen Grad der Intoxication hervorbringen kann. Während nämlich das eine Thier nur wenig von der Wirkung des Alkohols verspürt, kann dagegen bei dem anderen Thiere eine sehr starke Alkoholnarkose sich entwickeln. Darum ist es, bei Versuchen zur Ermittelung der relativen Giftigkeit oder Schädlichkeit der verschiedenen Alkohole und Spirituswaaren, durchaus nothwendig, die eine oder die andere Flüssigkeit an einem und demselben Thiere zu prüfen, natürlich mit so grossen Zwischenräumen, dass das Thier sich inzwischen vollkommen erholt hat und zu seinem normalen Zustand zurückgekehrt ist. Auf diese Weise bin ich auch bei meinen Versuchen zu Wege gegangen und ich habe, wie sich von selbst versteht, die verschiedenen alkoholischen Flüssigkeiten immer in nicht tödtenden Dosen verabreicht. Von den bei den Versuchen angewandten Branntweinsorten sind bestimmte Quantitäten mittelst einer graduirten Glasspritze durch eine Schlundsonde in den Magen des Thieres hineingeführt worden. Die Symptome und der Verlauf der Intoxication sind, zur Beurtheilung von deren Intensität, genau aufgezeichnet worden. Da jedes der Versuchsthiere der Intoxication mit mehreren verschiedenen Branntweinsorten nach einander ausgesetzt wurde, konnten natürlich die pathologischen Veränderungen, die möglicherweise dadurch entstanden waren und die zweifelsohne dieselben gewesen wären, wie die schon wohl gekannten bei acuter Vergiftung mit Aethylalkohol, über die relative Giftigkeit der angewandten Branntweinsorten keinen Auf-

schluss geben und es wäre deshalb, wenn wir die Absicht mit den Versuchen berücksichtigen, welche gerade die Ermittelung dieser relativen Giftigkeit war, zwecklos gewesen, behufs Ausführung einer pathologisch-anatomischen Untersuchung, die Thiere zu tödten. Sie durften deshalb leben bleiben und schienen von den Versuchen gar nicht gelitten zu haben.

Versuch I.

Versuchsthier: weibliches Kaninchen, 1,81 Kilogramm wiegend. D. 24/5. 78.

U. 8 Vm. Temperatur im Rectum 39 ° C.[1]) Erhielt 25 C.-Ctm. (= 13,81 C.-Ctm. per Kgrm.) reinen Branntwein.

U. 8. 10. Die Respiration äusserst beschleunigt; die Athemzüge schwer zu zählen. Das Thier ist auf die Seite gefallen und liegt unbeweglich. Der Reflex träge.

U. 8. 40. Die Respiration nicht ganz so beschleunigt wie bei der vorigen Observation. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 9. 30. Das Thier hat versucht sich zu bewegen, hat aber dabei seine Lage nur unbedeutend verändert.

U. 9. 55. Das Thier macht kräftigere Versuche sich zu bewegen. Es fällt doch immer wieder auf die Seite, bald auf die eine, bald auf die andere. Die Beine verweigern den Dienst. Zittern, besonders in den Extremitäten. Temp. 37,5 °.

U. 10. 15. Kann nun den Kopf, obgleich nur unbedeutend, erheben.

U. 2 Nm. Liegt noch mehr unbeweglich als vorher, auf der Seite, mit gekrümmtem Rücken. Das Zittern fährt fort. Die Schnelligkeit der Respiration hat noch mehr abgenommen: 72. Der Reflex etwas verbessert. Temp. 37,1 °.

U. 4. 20. Liegt mehr als vorhin auf dem Bauche und macht mit langen Pausen schwache Versuche sich noch mehr von der Seitenlage zu heben, was ihm doch nicht gelingt. Das Zittern hat etwas abgenommen. Temp. 37,5 °.

U. 6. 30. Hat sich nun von der Seitenlage erhoben und den Gebrauch der Glieder wiedergewonnen, obgleich diese noch schwach und unsicher sind. Hüpft im Zimmer herum. Das Zittern ist verschwunden. Temp. 37,9 °.

Versuch II.

Versuchsthier: dasselbe wie in Versuch I. D. 27/5. 78.

U. 7. 35 Vm. Temp. 38,7 °. Erhielt 25 C.-Ctm. (= 13,81 C.-Ctm. per Kgrm.) durch Kohle gereinigten Branntwein.

U. 8. Ist auf die Seite gefallen. Liegt unbeweglich. Die Respiration äusserst beschleunigt; die Athemzüge schwer zu zählen. Der Reflex äusserst träge.

U. 8. 20. Schwaches Zittern im Hintertheil des Körpers.

U. 9. 15. Das Zittern hat zugenommen.

---

1) Alle in dem Folgenden angegebenen Temperaturen sind im Rectum und mit dem Thermometer von Celsius bestimmt worden.

U. 10. Temp. 36,5 °. Der Zustand übrigens derselbe wie bei der vorigen Observation.

U. 1. 45. Nm. Der Reflex etwas verbessert und die Respiration nicht mehr so beschleunigt als vorher: 80.

U. 3. Liegt fortwährend auf der Seite, meistens unbeweglich, macht aber zuweilen schwache, misslungene Versuche sich zu erheben. Das Zittern hält an. Temp. 37,1 °.

U. 4. 10. Liegt nun auf dem Bauche, aber die Beine versagen noch den Dienst. Der Reflex bedeutend verbessert. Das Zittern vermindert. Die Respiration 70.

U. 5. 30. Sitzt nun in gewöhnlicher Stellung. Bei den Versuchen sich zu bewegen fällt das Thier doch um und die Beine wollen noch nicht richtig ansetzen.

U. 7. 30. Kann nun, obgleich schwankend, im Zimmer umherhüpfen. Sitzt doch meistens still und sucht den Kopf zu stützen. Die Respiration gleichmässig und ruhig: 40.

U. 9. Das Zittern ganz verschwunden. Das Thier nimmt Nahrung zu sich. Mit Ausnahme einer noch gebliebenen Trägheit scheint der Zustand wieder normal.

Versuch III.

Versuchsthier: dasselbe wie in den Versuchen I und II. D. 31/5.78.

U. 8. 20 Vm. Temp. 39,3 °. Erhielt 25 C.-Ctm. (= 13,81 C.-Ctm. per Kgrm.) Rohbranntwein.

U. 8. 50. Liegt auf der Seite. Die Respiration äusserst beschleunigt: schwer die Athemzüge mit Sicherheit zu zählen. Der Reflex träge.

U. 10. Die Respiration viel ruhiger: 63. Der Reflex äusserst träge. Schwaches Zittern im Hintertheil des Körpers.

U. 10. 25. Das Zittern bedeutend zugenommen, sich auch über den ganzen Vordertheil des Körpers erstreckend. Der Reflex nicht ganz so träge wie bei der vorigen Observation. Temp. 34,9 °.

U. 2. 15 Nm. Liegt fortwährend stille auf der Seite; macht aber zuweilen misslungene Versuche sich zu erheben. Temp. 35,5 °.

U. 3. 45. Das Zittern etwas vermindert.

U. 5. 15. Liegt nun auf dem Bauche, mit ausgestreckten Vorderfüssen. Die Augen halb geschlossen. Der meistens aufrecht gehaltene Kopf sinkt bisweilen zu Boden. Das Thier ist, wenn auch mit grosser Schwierigkeit, einige Ellen vorwärts gekrochen und dann in derselben Stellung wie vorhin halbschlafend liegen geblieben. Der Reflex etwas verbessert. Die Respiration gleichmässig und ruhig: 50.

U. 6. 30. Kann sich nun ohne besondere Schwierigkeit in gewöhnlicher Stellung halten und sich, obwohl mit grosser Unsicherheit, vorwärts bewegen.

D. 1/6. 78.

U. 8 Vm. Noch etwas träge. Sitzt meistens still. Im Zustande sonst keine Abnormitäten.

Versuch IV.

Versuchsthier: männl. Kaninchen, 1,85 Kgrm. wiegend. D. 26/5.78.

U. 8 Vm. Temp. 38,5 °. Erhielt 22 C.-Ctm. (= 11,92 C.-Ctm. per Kgrm.) reinen Branntwein.

U. 9. Hüpft im Zimmer umher, hat es aber schwer sich auf den Beinen zu halten; taumelt bald auf die eine, bald auf die andere Seite. Der Reflex nur unbedeutend langsamer als gewöhnlich. Die Respiration 52.

U. 10. 30. Hat es noch schwerer auf den Beinen zu stehen und taumelt mehr als vorhin; hält sich aber doch fortwährend in gewöhnlicher Stellung. Die Respiration 44. Temp. 38,3 °.

U. 2 Nm. Hat die Sicherheit in den Beinen wieder gewonnen. Mit Ausnahme einer möglicherweise noch vorhandenen Trägheit scheint der Zustand wieder normal zu sein. Das Thier nimmt Nahrung zu sich. Temp. 38,7 °.

Versuch V.

Versuchsthier: dasselbe wie in Versuch IV. D. 29/5. 78.

U. 8. 25 Vm. Temp. 37,7 °. Erhielt 22 C.-Ctm. (= 11,92 C.-Ctm. per Kgrm.) durch Kohle gereinigten Branntwein.

U. 8. 45. Sitzt in gewöhnlicher Stellung, fällt aber, bei Versuchen sich zu bewegen, auf die Seite und hat es dann ganz schwer sich wieder aufzurichten. Der Reflex etwas träge. Die Respiration 60.

U. 11. 15. Sitzt meistens still und sieht schläfrig aus. Bewegt sich doch zuweilen, ist aber unsicher auf den Beinen. Nimmt Nahrung zu sich. Temp. 38,5 °.

U. 12 M. Hat die Festigkeit in den Beinen wieder gewonnen und hüpft umher ohne zu schwanken. Der Reflex gut. Der Zustand scheint wieder vollständig normal zu sein.

Versuch VI.

Versuchsthier: dasselbe wie in den Versuchen IV und V. D. 1/6. 78.

U. 7. 45 Vm. Temp. 39,5 °. Erhielt 22 C.-Ctm. (= 11,92 C.-Ctm. per Kgrm.) Rohbranntwein.

U. 8. 30. Kann, obgleich nur mit Schwierigkeit, in gewöhnlicher Stellung sitzen. Liegt meistens auf dem Bauche. Fällt, bei Versuchen sich zu bewegen, immer um. Der Reflex in keinem bemerkenswerthen Grade verzögert. Die Respiration 74.

U. 8. 50. Der Reflex etwas träger als bei der letzten Observation.

U. 10. 15. Sitzt nun unbehindert in gewöhnlicher Stellung. Hüpft zuweilen recht sicher im Zimmer umher; nur die Hinterbeine gleiten dabei aus. Nimmt Nahrung zu sich.

U. 11. Die Hinterbeine sicherer als bei der vorigen Observation. Temp. 39,1 °. Die Respiration 60.

U. 12. 40 Nm. Hat vollkommene Sicherheit in den Beinen wieder gewonnen.

U. 2. 15. Temp. 38,2 °. Mit Ausnahme einer gebliebenen Trägheit scheint der Zustand wieder normal zu sein.

Versuch VII.

Versuchsthier: weibl. Kaninchen, 1,56 Kgrm. wiegend. D. 26/5. 78.

U. 8. 15 Vm. Temp. 38,3 °. Erhielt 18,75 C.-Ctm. (= 12,02 C.-Ctm. per Kgrm.) durch Kohle gereinigten Branntwein.

U. 9. 15. Hüpft im Zimmer umher, hat es aber dabei schwer sich im Gleichgewicht zu halten und fällt daher oft um. Der Reflex nur unbedeutend träger als gewöhnlich. Die Respiration 44.

U. 9. 45. Liegt meistens auf dem Bauche mit ausgestreckten Beinen. Kann sich nicht weit bewegen ohne umzufallen. Der Reflex etwas träger, als bei der vorigen Observation. Die Respiration 48. Temp. 38,1 °.

U. 2 Nm. Ist nun wieder sicher auf den Beinen. Nimmt Nahrung zu sich. Temp. 38,7 °. Mit Ausnahme einer noch gebliebenen Trägheit ist der Zustand wieder normal.

Versuch VIII.

Versuchsthier: dasselbe wie in Versuch VII. D. 29/5. 78.

U. 8. 30 Vm. Temp. 38,9 °. Erhielt 18,75 C.-Ctm. (= 12,02 C.-Ctm. per Kgrm.) reinen Branntwein.

U. 8. 55. Sitzt meistens in gewöhnlicher Stellung still. Kann sich doch unbehindert bewegen. Der Reflex nicht bemerkenswerth träger als gewöhnlich. Das Thier nimmt Nahrung zu sich. Die Respiration 56.

U. 11. 15. Hüpft lebhaft und sicher im Zimmer herum. Temp. 39,3 °. Der Zustand scheint wieder normal zu sein.

Versuch IX.

Versuchsthier: dasselbe wie in den Versuchen VII und VIII. D. 1/6. 78.

U. 7. 50 Vm. Temp. 39,1 °. Erhielt 18,75 C.-Ctm. (= 12,02 C.-Ctm. per Kgrm.) Rohbranntwein.

U. 8. 35. Sitzt in gewöhnlicher Stellung, hüpft aber dann und wann leicht und sicher im Zimmer umher. Der Reflex nur unbedeutend träger als gewöhnlich. Die Respiration 50.

U. 8. 50. Sitzt stiller als vorher. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 11. Temp. 38,9 °. Die Respiration 80.

U. 2. 10 Nm. Temp. 38,7 °. Der Zustand wieder normal.

Versuch X.

Versuchsthier: weibl. Kaninchen, 1,49 Kgrm. wiegend. D. 26/5. 78.

U. 8. 35 Vm. Temp. 37,7 °. Erhielt 17,8 C.-Ctm. (= 11,95 C.-Ctm. per Kgrm.) Rohbranntwein.

U. 9. 35. Hüpft im Zimmer umher, hat es aber dabei schwer sich im Gleichgewicht zu halten und fällt deshalb oft um. Der Reflex etwas träger als gewöhnlich. Die Respiration 49.

U. 11. Sicherer auf den Beinen als vorher. Der Reflex verbessert. Temp. 38,3 °. Das Thier nimmt Nahrung zu sich.

U. 2 Nm. Temp. 38,3 °. Mit Ausnahme einer geringen gebliebenen Trägheit ist der Zustand jetzt wieder normal.

Versuch XI.

Versuchsthier: dasselbe wie in Versuch X. D. 29/5. 78.

U. 8. 15 Vm. Temp. 38,7 °. Erhielt 17,8 C.-Ctm. (= 11,95 C.-Ctm. per Kgrm.) reinen Branntwein.

U. 8. 40. Sitzt meistens in gewöhnlicher Stellung still, bewegt sich aber zuweilen, wenn auch langsam und etwas unsicher; fällt dabei doch nicht um. Der Reflex etwas träger als gewöhnlich. Die Respiration beschleunigt, etwa 90.

U. 11. 15. Sieht nun ziemlich lebhaft aus und hüpft zuweilen recht

sicher im Zimmer umher. Nimmt Nahrung zu sich. Die Respiration 48. Temp. 38,9 °.

U. 12. M. Hüpft nun vollkommen sicher auf den Beinen im Zimmer umher. Der Zustand, übrigens derselbe wie bei der vorigen Observation, scheint nun wieder vollkommen normal zu sein.

Versuch XII.

Versuchsthier: dasselbe wie in den Versuchen X und XI. D. 1/6. 78.

U. 7. 30 Vm. Temp. 38,3 °. Erhielt 17,8 C.-Ctm. (= 11,95 C.-Ctm. per Kgrm.) durch Kohle gereinigten Branntwein.

U. 8. 15. Sitzt meistens in gewöhnlicher Stellung. Bewegt sich doch zuweilen kürzere Strecken, fällt aber dabei leicht um. Der Reflex in keinem bemerkenswerthen Grade träger als gewöhnlich. Die Respiration 62.

U. 8. 45. Gelinde, wiegende Bewegung des Körpers, wenn das Thier still sitzt.

U. 10. Liegt auf dem Bauche mit ausgesperrten Beinen und gesenktem Kopf. Krabbelt zuweilen ein wenig im Zimmer umher, aber die Beine versagen den Dienst und das Thier fällt unaufhörlich dabei um.

U. 11. 30. Temp. 37,9 °. Die Respiration 60. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 1. 15 Nm. Sitzt nun in gewöhnlicher Stellung mit etwas gesenktem Kopf. Wenn das Thier Versuche macht sich zu bewegen, gleiten seine Beine gewöhnlich seitwärts und es bleibt auf dem Bauche liegen, um bald wieder die sitzende Stellung einzunehmen. Der Reflex etwas, wenn auch nicht bedeutend, träger als vorher. Die Respiration 60. Das Thier nimmt Nahrung zu sich.

U. 2. 20. Hüpft nun ziemlich oft recht weite Strecken, taumelt aber dabei nach beiden Seiten und fällt zuweilen um. Der Reflex wieder verbessert. Die Respiration 50.

U. 3. 40. Bewegt sich mit grösserer Sicherheit als vorhin. Temp. 37,7 °.

U. 7. Vollkommen sicher auf den Beinen. Temp. 37,9 °. Der Zustand scheint wieder normal zu sein.

Versuch XIII.

Versuchsthier: männl. Kaninchen, 2,24 Kgrm. wiegend. D. 31/5. 78.

U. 8. 5 Vm. Temp. 39,1 °. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 8,93 C.-Ctm. per Kgrm.) reinen Branntwein.

U. 8. 40. Sitzt meistens in gewöhnlicher Stellung still, macht aber zuweilen Versuche sich zu bewegen, wobei das Thier doch immer taumelt und umfällt. Die Respiration äusserst beschleunigt, so dass die Athemzüge sich nicht mit Sicherheit zählen lassen. Der Reflex in keinem bemerkenswerthen Grade geschwächt.

U. 9. 35. Die Respiration jetzt ruhig und gleichmässig: 56. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 10. 40. Liegt auf der Seite mit halb aufgerichtetem Kopf. Der Reflex träge. Unbedeutendes, doch erkennbares Zittern im Hintertheil des Körpers. Temp. 37,7 °.

U. 12. 35 Nm. Sitzt nun wieder in gewöhnlicher Stellung und hält sich meistens still. Bei den Versuchen sich zu bewegen, wankt das Thier und fällt gewöhnlich um. Der Reflex verbessert. Das Zittern beinahe ganz verschwunden.

U. 2. 5. Kann nun kürzere Strecken herumhüpfen ohne zu fallen. Der Reflex noch mehr verbessert. Temp. die nämliche wie U. 10. 40. Das Thier nimmt Nahrung zu sich.

U. 6. 20. Kann sich nun leicht und sicher bewegen, sitzt doch meistens still.

U. 7. 35. Temp. unverändert. Das Thier noch etwas träge. Der Zustand übrigens normal.

Versuch XIV.

Versuchsthier: dasselbe wie in Versuch XIII. D. 3/6. 78.

U. 7. 45 Vm. Temp. 39,5 °. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 8,93 C.-Ctm. per Kgrm.) durch Kohle gereinigten Branntwein.

U. 8. 35. Liegt in halber Seitenlage. Fällt bei den Versuchen sich zu erheben um. Der Reflex nicht sehr geschwächt. Respiration 70.

U. 10. 30. Kann sich kürzere Strecken fortbewegen, fällt aber dabei unaufhörlich um. Der Reflex etwas träger als bei der vorigen Observation. Gelindes Zucken und schwaches Zittern in den Hinterbeinen. Temp. 38,1 °.

U. 11. 30. Sitzt jetzt in gewöhnlicher Stellung, aber gebückt, mit gesenktem Kopf und schläfrig. Hüpft doch zuweilen im Zimmer umher, etwas sicherer als vorhin. Das Zittern hat aufgehört.

U. 12. 30 Nm. Der Reflex etwas verbessert.

U. 2. 30. Sieht etwas schläfrig aus, hüpft aber sicher und ohne zu straucheln im Zimmer umher. Nimmt Nahrung zu sich. Temp. 38,5 °.

U. 3. 45. Die Respiration 50. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 5. 30. Der Zustand wieder vollkommen normal.

U. 7. Ebenfalls. Temp. 38,7 °.

Versuch XV.

Versuchsthier: dasselbe wie in den Versuchen XIII und XIV. D. 5/6. 78.

U. 8. 35 Vm. Temp. 39,3 °. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 8,93 C.-Ctm. per Kgrm.) Rohbranntwein.

U. 9. Kann in gewöhnlicher Stellung sitzen und sich auch ziemlich unbehindert fortbewegen, liegt aber meistens still auf dem Bauche. Der Reflex in keinem bemerkenswerthen Grade geschwächt. Die Respiration 64.

U. 9. 30. Liegt nun auf der Seite mit aufgehobenem Kopfe. Kann sich nicht, ohne umzufallen, fortbewegen und bleibt dann wie vorhin liegen.

U. 11. Liegt wie vorher stille, aber mit geschlossenen Augen. Zittern über den ganzen Körper. Temp. 37,3. Die Respiration 64.

U. 12. 40 Nm. Kann nun zuweilen in gewöhnlicher Stellung sitzen und eine Strecke vorwärts kriechen, fällt aber leicht dabei um. Das Zittern hat etwas abgenommen. Der Reflex etwas träge.

U. 2. Sitzt jetzt gesenkten Kopfes und mit geschlossenen Augen. Wenn das Thier gezwungen wird sich zu bewegen, hüpft es mehr unbehindert und sicherer als vorhin. Das Zittern noch mehr vermindert.

U. 3. 20. Kann sich nun ohne zu schwanken fortbewegen, sitzt aber meistens still. Der Reflex etwas verbessert. Temp. 38,3 °. Die Respiration 50. Das Thier frisst und säuft.

U. 5. 30. Hüpft lebhaft und sicher im Zimmer umher.

U. 7. Temp. dieselbe wie U. 3. 20. Der Zustand wieder normal.

Versuch XVI.

Versuchsthier: weibl. Kaninchen, 1,79 Kgrm. wiegend. D. 31/5. 78.

U. 8 Vm. Temp. 38,9°. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 11,17 C.-Ctm. per Kgrm.) reinen Branntwein.

U. 8. 30. Liegt auf der Seite. Die Beine unbrauchbar. Der Reflex nur unbedeutend verzögert. Die Respiration 76.

U. 10. Zittern im Hintertheil des Körpers.

U. 10. 25. Sucht zuweilen den Kopf etwas zu erheben, aber dieser sinkt sofort wieder nieder. Der Reflex etwas träger als vorhin. Temp. 37,3°.

U. 12. 25 Nm. Das Zittern hat sich nun auf den ganzen Körper ausgedehnt. Die Respiration 66.

U. 2. Temp. 36,7°. Die Respiration 56. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 3. 35. Macht zuweilen misslungene Versuche sich zu erheben. Der Reflex etwas verbessert. Das Zittern nun auf den Hintertheil des Körpers beschränkt und nur schwach.

U. 5. 15. Sitzt nun in gewöhnlicher Stellung, wenngleich etwas gekrümmt, mit halb geschlossenen Augen und sehr schläfrig. Kann, obgleich nur mit Anstrengung, kürzere Strecken vorwärts kriechen. Sitzt doch meistens stille.

U. 6. 20. Bewegt sich zuweilen kürzere Strecken fort, fällt aber dabei gewöhnlich um. Der Reflex noch mehr verbessert.

U. 7. 35. Ist nun wieder sicher auf den Beinen, nur noch etwas träge. Temp. 38,5°.

Versuch XVII.

Versuchsthier: dasselbe wie in Versuch XVI. D. 3/6. 78.

U. 8 Vm. Temp. 38,9°. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 11,17 C.-Ctm. per Kgrm.) durch Kohle gereinigten Branntwein.

U. 8. 40. Ist auf die Seite gefallen und liegt in dieser Stellung stille. Der Reflex noch recht gut. Die Respiration 78.

U. 10. 30. Zittern und schwaches Zucken, vorzugsweise im Hintertheil des Körpers. Der Reflex träge. Temp. 36,5°. Die Respiration 90.

U. 12. 35 Nm. Das Zucken hat aufgehört, das Zittern abgenommen. Hebt zuweilen den Kopf empor, der jedoch sofort in seine vorige Lage zurückfällt.

U. 2. 35. Hat sich mit dem Vordertheil des Körpers aus der Seitenlage erhoben, so dass das Thier mit diesem auf dem Bauche liegt. Schwaches Zittern tritt nur dann und wann ein. Der Reflex verbessert. Temp. 36,7°. Die Respiration 80.

U. 3. Kann nun in gewöhnlicher Stellung sitzen, sich aber nicht fortbewegen.

U. 3. 50. Versucht nun oft sich fortzubewegen, fällt aber dabei immer um. Das Zittern hat aufgehört. Das Thier nimmt Nahrung zu sich.

U. 5. 30. Hat die Festigkeit in den Beinen wieder gewonnen und hüpft ohne zu wanken im Zimmer umher. Der Reflex gut. Das Thier noch etwas schläfrig.

U. 7. 10. Temp. 38,7°. Der Zustand scheint wieder vollkommen normal zu sein.

Versuch XVIII.

Versuchsthier: dsselbe wie in den Versuchen XVI und XVII. D. 5 6. 78.

U. 8. 30 Vm. Temp. 39,3 °. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 11,17 C.-Ctm. per Kgrm.) Rohbranntwein.

U. 9. Ist auf die Seite gefallen und liegt in dieser Stellung still. Der Reflex noch ganz gut. Die Respiration 60.

U. 9. 45. Schwaches Zittern im Hintertheil des Körpers.

U. 11. 45. Zittern im ganzen Körper. Der Reflex etwas träge. Temp. 36,5 °.

U. 2. Nm. Der Reflex verbessert. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 2. 10. Macht zuweilen Versuche sich fortzubewegen, fällt aber dabei immer um. Liegt nun meistens auf dem Bauche.

U. 3. 5. Sitzt jetzt in gewöhnlicher Stellung, gesenkten Kopfes und mit geschlossenen Augen. Die Unsicherheit in den Beinen hält an. Temp. 37,7 °. Die Respiration 70.

U. 5. 30. Kann nun im Zimmer umherhüpfen ohne umzufallen. Sitzt doch meistens still. Das Zittern hat aufgehört.

U. 7. Temp. 37,9 °. Der Zustand wieder normal.

Versuch XIX.

Versuchsthier: männl. Kaninchen, 1,6 Kgrm. wiegend. D. 31. 5. 78.

U. 9. 15 Vm. Temp. 39,3 °. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 12,5 C.-Ctm. per Kgrm.) Rohbranntwein.

U. 10. 45. Das Thier, welches bis U. 10. lebhaft im Zimmer umherhüpfte ohne zu straucheln, ist von da an allmählich unsicher auf den Beinen geworden und fällt, bei öfters wiederholten Versuchen sich fortzubewegen, um. Liegt in der Zwischenzeit still auf dem Bauche. Der Reflex ziemlich gut. Temp. 37,9 °.

U. 12. 45 Nm. Kann sich nun lange Strecken fortbewegen ohne umzufallen. Wiegende Bewegung des Körpers, wenn das Thier still sitzt. Der Reflex noch recht gut. Die Respiration 80.

U. 2. 25. Ist nun sicherer auf den Beinen als bei der vorigen Observation. Temp. 37,5 °.

U. 6. 20. Hüpft leicht und sicher im Zimmer umher. Der Reflex gut. Temp. 38,7 °. Die Respiration 56. Der Zustand scheint nun wieder normal zu sein.

Versuch XX.

Versuchsthier: dasselbe wie in Versuch XIX. D. 3/6. 78.

U. 7. 55 Vm. Temp. 38,5 °. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 12,5 C.-Ctm. per Kgrm.) durch Kohle gereinigten Branntwein.

U. 8. 40. Liegt auf der Seite, macht aber oft misslungene Versuche sich zu erheben. Der Reflex recht gut. Die Respiration sehr beschleunigt; nicht möglich die Athemzüge mit Sicherheit zu zählen.

U. 11. 15. Der Reflex träge. Gelindes Zittern, besonders im Hintertheil des Körpers. Temp. 36,9 °.

U. 12. 40 Nm. Liegt nun meistens auf dem Bauche. Das Zittern sehr schwach. Der Reflex besonders träge. Die Respiration 80.

U. 1. Sitzt nun in gewöhnlicher Stellung und hüpft recht oft im Zimmer umher, wobei es dann und wann umfällt.

U. 2. 30. Kann umherhüpfen ohne zu fallen, obgleich die Beine noch nicht vollkommen sicher sind. Der Reflex gut. Temp. 38 °. Die Respiration 68. Das Thier nimmt Nahrung zu sich.

U. 3. 40. Kann sich nun leicht und sicher bewegen. Etwas schläfrig. Die Respiration 50.

U. 5. 30. Die Schläfrigkeit fast verschwunden.

U. 7. 5. Temp. 37,7 °. Keine Symptome des Rausches mehr.

Versuch XXI.

Versuchsthier: dasselbe wie in den Versuchen XIX und XX. D. 5/6. 78.

U. 8. 15 Vm. Temp. 39,1 °. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 12,5 C.-Ctm. per Kgrm.) reinen Branntwein.

U. 8. 50. Liegt still auf der Seite. Ist nicht im Stande sich fortzubewegen. Die Respiration äusserst beschleunigt; die Athemzüge sind nicht mit Sicherheit zu zählen. Der Reflex etwas träger als gewöhnlich, doch nicht viel.

U. 9. Kann nun auf dem Bauche liegen und sich kürzere Strecken fortbewegen, fällt aber dabei unaufhörlich um. Kriecht auf diese Weise im Zimmer umher.

U. 11. Etwas sicherer auf den Beinen als vorhin; kriecht nun längere Strecken fort, fällt aber oft um. Sitzt zuweilen in gewöhnlicher, aber etwas gebückter Stellung still. Der Reflex ziemlich verzögert. Temp. 38,1 °. Die Respiration 90.

U. 12. 25 Nm. Sitzt meistens in gewöhnlicher Stellung, mit etwas wankendem Körper, hüpft aber mitunter recht leicht und sicher im Zimmer umher. Der Reflex verbessert. Das Thier nimmt Nahrung zu sich.

U. 3. Der Reflex nur unbedeutend verzögert. Temp. dieselbe wie U. 11. Die Respiration 60. Der Zustand übrigens normal.

Versuch XXII.

Versuchsthier: weibl. Kaninchen, 1,8 Kgrm. wiegend. D. 28/5. 78.

U. 8. 5 Vm. Temp. 38,4 °. Erhielt 25 C.-Ctm. (= 13,3 C.-Ctm. per Kgrm.) reinen Branntwein.

U. 8. 30. Sitzt in gewöhnlicher Stellung. Das Thier schwankt, wenn es versucht sich fortzubewegen. Der Reflex noch gut. Die Respiration sehr beschleunigt, ungefähr 100.

U. 8. 40. Macht unaufhörliche Versuche sich fortzubewegen, fällt aber dabei auf die Seite. Kann doch, wenn in Stille, sich noch in gewöhnlicher Stellung halten.

U. 10. 30. Bei den zu öfteren Malen wiederholten Versuchen sich fortzubewegen fällt das Thier nicht so leicht wie vorher auf die Seite. Temp. 38,9 °. Die Anzahl der Athemzüge lässt sich, in Folge der unaufhörlichen Versuche des Thieres sich fortzubewegen und der davon herrührenden im hohen Grade beschleunigten Respiration, nicht mit Sicherheit bestimmen.

U. 12. 10 Nm. Hüpft im Zimmer umher, etwas sicherer auf den Beinen als vorher. Die Respiration ungefähr 100.

U. 2. Die Stärke und Sicherheit in den Beinen haben noch bedeu-

tender zugenommen. Der Reflex fortdauernd recht gut. Das Thier nimmt Nahrung zu sich. Temp. 39,1°. Die Respiration etwa 90.

U. 6. 30. Der Zustand wieder vollkommen normal.

Versuch XXIII.

Versuchsthier: dasselbe wie in Versuch XXII. D. 1,6. 78.

U. 7. 40 Vm. Temp. 38,9°. Erhielt 25 C.-Ctm. (= 13,3 C.-Ctm. per Kgrm.) durch Kohle gereinigten Branntwein.

U. 8. 20. Liegt auf der Seite, macht aber unaufhörlich Versuche sich zu erheben, fällt jedoch dabei zurück und rollt einige Male herum. Der Reflex sehr verzögert. Die Respiration so beschleunigt, dass die Anzahl der Athemzüge sich nicht mit Sicherheit angeben lässt. Gelindes Zucken in den Hinterbeinen.

U. 8. 45. Liegt stiller als vorher. Das Zucken in den Hinterbeinen hat aufgehört.

U. 10. 15. Liegt meistens unbeweglich auf der Seite. Schlägt zuweilen mit den Hinterbeinen aus und hebt ein wenig den Kopf. Schwaches Zittern im ganzen Körper.

U. 11. Temp. 37,9. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 1. 10 Nm. Macht zuweilen recht kräftige Versuche sich von der Seitenlage zu erheben. Dies gelingt ihm indess nicht, sondern es rollt nur auf die andere Seite herum.

U. 3. 20. Fängt nun, auf dem Bauche liegend, vorwärts zu kriechen an. Das Zittern hat etwas abgenommen.

U. 3. 45. Kann nun in gewöhnlicher Stellung sitzen und hüpft zuweilen im Zimmer umher, wobei die Beine doch oft ausgleiten. Der Reflex noch ziemlich träge. Temp. 37,7°. Die Beschleunigung der Respiration nicht so gross wie vorher, doch noch recht bedeutend.

U. 5. 40. Hüpft nun ohne zu schwanken im Zimmer umher. Frisst und säuft.

U. 7. Der Reflex ungefähr wie gewöhnlich. Temp. 38,1°. Mit Ausnahme einer gewissen Trägheit ist nun an dem Thiere nichts Abnormes wahrzunehmen.

Versuch XXIV.

Versuchsthier: weibl. Kaninchen, 1,33 Kgrm. wiegend. D. 3 6. 78.

U. 8. 30 Vm. Temp. 38,5. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 15,04 C.-Ctm. per Kgrm.) durch Kohle gereinigten Branntwein.

U. 8. 45. Liegt still auf dem Bauche. Ist nicht dazu zu bringen sich fortzubewegen. Der Reflex ziemlich gut. Die Respiration sehr beschleunigt.

U. 11. Macht unaufhörliche Versuche sich fortzubewegen, fällt aber dabei immer um. Temp. 36,9°.

U. 11. 30 Sitzt nun in gewöhnlicher Stellung, aber niedergeduckt, mit gesenktem Kopf und schläfrig. Macht doch zuweilen Versuche sich fortzubewegen, aber weniger oft als vorhin.

U. 12. 45 Nm. Der Reflex träge. Die Respiration 88.

U. 1. 10. Sitzt in gewöhnlicher Stellung ganz und gar still. Fällt beim geringsten Stoss um und hat es dann schwer die vorige Stellung wieder einzunehmen.

U. 2. 45. Temp. 37,7 °. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 5. 30. Hat die Festigkeit in den Beinen wieder gewonnen und hüpft ohne zu schwanken im Zimmer umher. Der Reflex gut.

U. 7. Temp. 38,5 °. Mit Ausnahme einer geringen gebliebenen Trägheit ist der Zustand wieder normal.

Versuch XXV.

Versuchsthier: dasselbe wie in Versuch XXIV. D. 5/6. 78.

U. 8. 20 Vm. Temp. 38,5 °. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 15,04 C.-Ctm. per Kgrm.) reinen Branntwein.

U. 8. 50. Liegt stille auf der Seite mit halb geschlossenen Augen. Kann sich nicht fortbewegen. Die Hinterbeine ziehen sich zuweilen, mit ziemlich gleichen Pausen, nach dem Bauche hinauf. Der Reflex träge. Die Respiration äusserst beschleunigt; die Athemzüge nicht mit Sicherheit zu zählen.

U. 11. 45. Liegt wie zuvor still. Streckt zuweilen die Beine aus und hebt den Kopf ein wenig. Der Reflex verbessert. Temp. 35,5 °. Die Respiration 72.

U. 2 Nm. Schwaches Zittern in den Extremitäten.

U. 3. 10. Temp. 36,5 °. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 5. 30. Liegt nun auf dem Bauche und bewegt sich zuweilen kürzere Strecken, aber mit Schwierigkeit fort. Fällt dabei leicht um. Das Zittern hat aufgehört.

U. 7. Temp. 37,5 °. Etwas träge. Der Zustand übrigens normal.

Versuch XXVI.

Versuchsthier: männl. Kaninchen, 2,02 Kgrm. wiegend. D. 3/7. 78.

U. 10 Vm. Temp. 37,8 °. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 9,9 C.-Ctm. per Kgrm.) reinen Branntwein.

U. 11. 7. Sitzt meistens in gewöhnlicher Stellung still, etwas niedergeduckt. Schwach in den Beinen. Kann nur mit Schwierigkeit sich kürzere Strecken fortbewegen. Der Reflex etwas verzögert. Die Respiration 40.

U. 12 M. Temp. 37,3 °. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 12. 20 Nm. Fängt nun an im Zimmer umher zu hüpfen, sicherer auf den Beinen als vorhin, doch etwas schwankend.

U. 3. 45. Hüpft jetzt ohne zu schwanken im Zimmer umher. Der Reflex gut. Temp. 38,2 °. Die Respiration wie zuvor. Das Thier nimmt Nahrung zu sich. Der Zustand scheint wieder vollkommen normal zu sein.

Versuch XXVII.

Versuchsthier: dasselbe wie in Versuch XXVI. D. 8/7. 78.

U. 10. 45 Vm. Temp. 38,9 °. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 9,9 C.-Ctm. per Kgrm.) einer Mischung, 90 C.-Ctm. reinen Branntwein und 10 C.-Ctm. reinen Amylalkohol enthaltend.

U. 11. 20. Liegt still auf dem Bauche mit ausgestreckten Beinen und die Schnauze auf den Fussboden gestützt. Die Beine durchaus unbrauchbar. Der Reflex träge. Die Respiration 40.

U. 11. 30. Liegt wie vorhin, aber der Kopf ist auf die Seite gefallen.

U. 12 M. Hebt zuweilen den Kopf ein wenig und hat sich auch übrigens ein wenig bewegt, ist aber wieder in die vorige Lage zurückgefallen.

U. 12. 15 Nm. Hat sich aufgerichtet und sitzt halbschlafend in gewöhnlicher Stellung, obgleich mit dem Bauche auf dem Fussboden ruhend.

U. 1. Der Reflex verbessert. Schwaches Zittern im ganzen Körper. Temp. 34,9 °.

U. 3. Sitzt wie vorhin still, aber wach. Erscheint unlustig und duselig. Wenn das Thier gezwungen wird sich zu bewegen, kann es im Zimmer umherhüpfen ohne zu schwanken. Das Zittern hat aufgehört. Der Reflex ist gut. Das Thier nimmt Nahrung zu sich. Temp. 37,1 °. Die Respiration 44. Mit Ausnahme einer noch gebliebenen Trägheit und der etwas niedrigen Körpertemperatur scheint der Zustand wieder normal zu sein.

Versuch XXVIII.

Versuchsthier: dasselbe wie in den Versuchen XXVI und XXVII. D. 19/7. 78.

U. 10. 40 Vm. Temp. 39,1 °. Erhielt 20 C.-Ctm. (= 9,9 C.-Ctm. per Kgrm.) einer Mischung, 96 C.-Ctm. reinen Branntwein und 4 C.-Ctm. reinen Amylalkohol enthaltend.

U. 11. 10. Sitzt in gewöhnlicher Stellung still, aber niedergeduckt. Kann, dazu gezwungen, sich fortbewegen, wenngleich sehr langsam, aber ohne umzufallen. Der Reflex in keinem bemerkenswerthen Grade träger als gewöhnlich. Die Respiration 36.

U. 11. 50. Temp. 37,1 °. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 1. 10 Nm. Fängt nun an sich zuweilen zu bewegen. Bewegt sich, wenn auch langsam, doch unbehindert und ohne zu schwanken fort. Der Reflex fortdauernd recht gut. Die Respiration 40. Das Thier nimmt Nahrung zu sich.

U. 1. 35. Sitzt fortwährend meistens in gewöhnlicher Stellung still und bewegt sich nur dann und wann von der Stelle. Temp. 37,9 °.

U. 2. 45. Der Zustand wieder normal.

Versuch XXIX.

Versuchsthier: weibl. Kaninchen, 1,52 Kgrm. wiegend. D. 19/7. 78.

U. 11. 10 Vm. Temp. 39,1 °. Erhielt 15 C.-Ctm. (= 9,87 C.-Ctm. per Kgrm.) reinen Branntwein.

U. 11. 40. Sitzt in gewöhnlicher Stellung. Sinkt doch allmählich zusammen und lässt den Kopf hängen. Macht dann und wann Versuche sich von der Stelle zu bewegen, welches, wenn auch langsam, ziemlich unbehindert geht. Der Reflex recht gut. Die Respiration 75.

U. 12. 40 Nm. Bewegt sich nun sehr oft von der Stelle; ist aber dabei unsicher auf den Beinen und taumelt zuweilen.

U. 1. Temp. 37 °. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 4. 45. Hat nun die Festigkeit in den Beinen wieder gewonnen. Temp. 38 °. Die Respiration 46. Noch gebliebene Trägheit. Im Uebrigen der Zustand normal.

Versuch XXX.

Versuchsthier: dasselbe wie in Versuch XXIX. D. 27/7. 78.

U. 10. 50 Vm. Temp. 39,3 °. Erhielt 15 C.-Ctm. (= 9,87 C.-Ctm.

per Kgrm.) einer Mischung, 96 C.-Ctm. reinen Branntwein und 4 C.-Ctm. reinen Amylalkohol enthaltend.

U. 11. 5. Sitzt am liebsten in gewöhnlicher Stellung, aber kann sich doch, wenn auch etwas langsam, ganz unbehindert fortbewegen. Der Reflex gut. Die Respiration 80.

U. 11. 35. Wenn das Thier sitzt oder wenn es sich fortbewegt, wollen die Beine gern ausgleiten. Die Respiration 50.

U. 12. 5 Nm. Sitzt meistens in gewöhnlicher Stellung; liegt aber zuweilen auf dem Bauche. Bei Versuchen sich fortzubewegen fällt es leicht um.

U. 1. 20. Temp. 38,1 °. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 1. 40. Wenn das Thier sitzt fällt es zuweilen auf die Seite, richtet sich aber leicht wieder auf. Bewegt sich oft von der Stelle. Schwankt dabei etwas, fällt aber nicht so leicht um wie vorhin.

U. 3. Sitzt und bewegt sich nun vollkommen unbehindert und sicher, nur etwas langsam. Der Reflex gut. Temp. 38,5 °. Die Respiration 60.

Versuch XXXI.

Versuchsthier: dasselbe wie in den Versuchen XXIX und XXX. D. 31/7. 78.

U. 10. 25 Vm. Temp. 39,3 °. Erhielt 15 C.-Ctm. (= 9,87 C.-Ctm. per Kgrm.) einer Mischung, 90 C.-Ctm. reinen Branntwein und 10 C.-Ctm. reinen Amylalkohol enthaltend.

U. 10. 50. Sitzt in gewöhnlicher Stellung, etwas huckend, fällt aber bei dem geringsten Anstoss leicht auf die Seite. Kann sich ziemlich sicher, wenn auch langsam, fortbewegen. Der Reflex nur unbedeutend verzögert. Die Respiration beschleunigt, etwa 100.

U. 11. 30. Liegt auf der Seite, mit dem Vordertheil des Körpers aufgerichtet. Taumelt, bei den Versuchen sich von der Stelle zu bewegen, und fällt um. Die Respiration 50.

U. 12 M. Temp. 36,5 °. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 1. 45 Nm. Kann sich nun sicher und unbehindert fortbewegen; sitzt aber doch meistens in gewöhnlicher Stellung still. Der Reflex gut. Das Thier nimmt Nahrung zu sich.

U. 3. Temp. 38 °. Die Respiration 48. Der Zustand wieder normal.

Versuch XXXII.

Versuchsthier: männl. Kaninchen, 1,87 Kgrm. wiegend. D. 19/7. 78.

U. 10. 35 Vm. Temp. 38,9 °. Erhielt 15 C.-Ctm. (= 8,02 C.-Ctm. per Kgrm.) reinen Branntwein.

U. 11. 5. Sitzt meistens in gewöhnlicher Stellung, aber huckend, still. Kann sich doch, wenn auch langsam und unsicher, fortbewegen; fällt aber dabei nicht um. Der Reflex in keinem bemerkenswerthen Grade träger als gewöhnlich. Die Respiration 40.

U. 11. 50. Temp. 37,8 °. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 1. 45 Nm. Bewegt sich mitunter unbehindert und ohne zu schwanken, aber langsam. Sitzt doch meistens still. Der Reflex fortdauernd recht gut. Die Temperatur dieselbe wie U. 11. 50. Das Thier nimmt Nahrung zu sich.

U. 2. 40. Mit Ausnahme einer zurückgebliebenen Trägheit ist der Zustand jetzt wieder normal.

Versuch XXXIII.

Versuchsthier: dasselbe wie in Versuch XXXII. D. 24.7. 78.

U. 11. 15 Vm. Temp. 39,5°. Erhielt 15 C.-Ctm. (= 8,02 C.-Ctm. per Kgrm.) einer Mischung, 96 C.-Ctm. reinen Branntwein und 4 C.-Ctm. reinen Amylalkohol enthaltend.

U. 11. 45. Sitzt in gewöhnlicher Stellung, etwas huckend. Bewegt sich beim Anstoss von der Stelle, wenn auch etwas langsam und unsicher; fällt aber dabei nicht um. Der Reflex gut. Die Respiration 38.

U. 12. 30 Nm. Bewegt sich oft und ganz sicher fort.

U. 1. Temp. 37,8°. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 1. 40. Hüpft oft im Zimmer umher und zeigt sich dabei ganz sicher auf den Beinen.

U. 4. 10. Temp. 38,5°. Der Zustand wieder normal.

Versuch XXXIV.

Versuchsthier: dasselbe wie in den Versuchen XXXII und XXXIII. D. 31.7. 78.

U. 10. 10 Vm. Temp. 39,1°. Erhielt 15 C.-Ctm. (= 8,02 C.-Ctm. per Kgrm.) einer Mischung, 90 C.-Ctm. reinen Branntwein und 10 C.-Ctm. reinen Amylalkohol enthaltend.

U. 10. 45. Liegt unbeweglich auf der Seite mit halb geschlossenen Augen. Der Reflex etwas verzögert. Die Respiration 40.

U. 11. 30. Liegt wie vorhin; erhebt aber dann und wann den Kopf. Der Reflex verbessert.

U. 11. 50. Hat sich nun von der Seitenlage erhoben und liegt mit ausgestreckten Beinen auf dem Bauche. Der Reflex noch mehr verbessert. Temp. 35,6°.

U. 1. 45 Nm. Kann nun in gewöhnlicher Stellung sitzen und sich ganz sicher, wenn auch etwas langsam, fortbewegen. Der Reflex gut.

U. 3. 5. Temp. 38°. Die Respiration 46. Der Zustand wieder normal.

Versuch XXXV.

Versuchsthier: weibl. Kaninchen, 1,97 Kgrm. wiegend. D. 24.7.78.

U. 11 Vm. Temp. 41,7°. Erhielt 17,5 C.-Ctm. (= 8,88 C.-Ctm. per Kgrm.) reinen Branntwein.

U. 11. 30. Liegt unbeweglich auf dem Bauche. Der Reflex äusserst träge. Die Respiration sehr beschleunigt; die Anzahl der Athemzüge nicht mit Sicherheit zu bestimmen.

U. 12. 30 Nm. Liegt wie vorher. Unmöglich es zum Bewegen zu veranlassen. Die Beine scheinen jedoch nicht schwach zu sein. Die Respiration 96.

U. 1. Schwaches Zittern im ganzen Körper stellt sich zuweilen ein. Temp. 37,4°.

U. 1. 40. Die Respiration 76. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 2. Liegt nun auf dem Bauche. Wenn man das Thier auf den Rücken legt, nimmt es die vorige Lage von selbst wieder ein. Der Reflex etwas verbessert.

U. 4. 10. Sitzt in gewöhnlicher Stellung, hüpft aber bei der Berührung schnell fort. Scheint durchaus nicht unsicher auf den Beinen, aber sehr furchtsam zu sein. Der Reflex noch etwas träger als gewöhnlich. Temp. 38,7°. Die Respiration 90.

Versuch XXXVI.

Versuchsthier: dasselbe wie in Versuch XXXV. D. 27/7. 78.

U. 10. 45 Vm. Temp. 39,3 °. Erhielt 17,5 C.-Ctm. (= 8,88 C.-Ctm. per Kgrm.) einer Mischung, 96 C.-Ctm. reinen Branntwein und 4 C.-Ctm. reinen Amylalkohol enthaltend.

U. 11. Sitzt in gewöhnlicher Stellung, aber mit etwas wankendem Körper. Kann sich unbehindert aber langsam fortbewegen. Der Reflex in keinem bemerkenswerthen Grade träger als gewöhnlich. Die Respiration so beschleunigt, dass die Athemzüge nicht mit Sicherheit zu zählen sind.

U. 11. 30. Hüpft recht oft im Zimmer ohne zu schwanken umher. Die Respiration 96.

U. 12 M. Wenn das Thier sich fortbewegt, fällt es zuweilen um, richtet sich aber sofort wieder auf. Die Respiration 74.

U. 1. 30 Nm. Temp. 38,5 °. Der Zustand übrigens unverändert.

U. 1. 45. Ist nun wieder vollkommen sicher auf den Beinen. Der Reflex gut. Die Respiration 60.

U. 3. Temp. 38,7 °. Der Zustand wieder normal.

Versuch XXXVII.

Versuchsthier: dasselbe wie in den Versuchen XXXV und XXXVI. D. 31/7. 78.

U. 10. 30 Vm. Temp. 39,3 °. Erhielt 17,5 C.-Ctm. (= 8,88 C.-Ctm. per Kgrm.) einer Mischung, 90 C.-Ctm. reinen Branntwein und 10 C.-Ctm. reinen Amylalkohol enthaltend.

U. 11. Sitzt in gewöhnlicher Stellung still, hüpft aber beim Anstoss schnell und sicher fort. Der Reflex in keinem bemerkenswerthen Grade verzögert. Die Respiration sehr beschleunigt; die Athemzüge nicht mit Sicherheit zu zählen.

U. 11. 30. Liegt meistens auf dem Bauche still, bewegt sich aber dann und wann, zu Anfang etwas schwankend, danach aber mit recht grosser Sicherheit fort.

U. 12 M. Temp. 38 °. Die Schnelligkeit der Respiration hat etwas abgenommen.

U. 1. 45 Nm. Der Reflex gut. Die Respiration 90. Das Thier ist noch etwas träge.

U. 3. Temp. 38,8 °. Die Respiration 86. Der Zustand übrigens normal.

Wenn wir nun diese Versuche genauer in Augenschein nehmen, so werden wir finden, dass in allen derselben die Symptome der Intoxication bei den Kaninchen ganz die nämlichen gewesen sind, wie die, welche bei der acuten Alkoholvergiftung, nicht nur bei anderen Thieren, sondern auch beim Menschen sich zeigen und welche schon im Vorhergehenden in ihren Hauptzügen angegeben worden sind. Was besonders die Erniedrigung der Körpertemperatur anbetrifft, welche mit dieser Intoxication verbunden ist, so ist sie in diesen Versuchen im Allgemeinen gering gewesen und zwar deswegen,

weil die alkoholischen Flüssigkeiten in einer mässigen und nie tödtenden Dosis verabreicht wurden. Dazu dürfte auch der Umstand beigetragen haben, dass die Temperatur in dem Zimmer, worin die Versuche angestellt wurden, ziemlich hoch, ungefähr 20° C. war, mit einem Wechsel von nur ein paar Graden darüber oder darunter. In einigen Versuchen, wo die Intoxication äusserst gelinde war, hat nicht nur keine Erniedrigung der Körpertemperatur stattgefunden, sondern ein geringes Steigen derselben beobachtet werden können.

Zu einer leichteren Uebersicht der Versuche dürfte es dienlich sein, dieselben in Gruppen einzutheilen und zwar so, dass jede Gruppe die Versuche umfasst, die mit einem und demselben Thiere angestellt wurden. Die verschiedenen Gruppen werden dann umfassen:

Gruppe A die Versuche I, II und III;
„ B „ „ IV, V und VI;
„ C „ „ VII, VIII und IX;
„ D „ „ X, XI und XII;
„ E „ „ XIII, XIV und XV;
„ F „ „ XVI, XVII und XVIII;
„ G „ „ XIX, XX und XXI;
„ H „ „ XXII und XXIII;
„ I „ „ XXIV und XXV;
„ K „ „ XXVI, XXVII und XXVIII;
„ L „ „ XXIX, XXX und XXXI;
„ M „ „ XXXII, XXXIII und XXXIV;
„ N „ „ XXXV, XXXVI und XXXVII.

In der Gruppe A sehen wir, dass der reine Branntwein eine etwas schwächere Intoxication als der durch Kohle gereinigte und der Rohbranntwein bewirkte, während diese beiden letzteren in gleichem Maasse intensiv gewirkt zu haben scheinen. Der Rohbranntwein bewirkte jedoch eine etwas grössere Erniedrigung der Körpertemperatur (4,4°) als der durch Kohle gereinigte Branntwein (2,2°).

In den zur Gruppe B gehörenden Versuchen war die Intoxication gelinde, bald vorübergehend und in allen drei Versuchen ungefähr gleich. Auch hier bewirkte jedoch der Rohbranntwein eine, wenn auch unbedeutend grössere Erniedrigung der Körpertemperatur (1,3°) als der reine und durch Kohle gereinigte Branntwein (0,2° für beide).

Die Versuche in der Gruppe C zeigen auch eine sehr gelinde Intoxication, welche in den Versuchen VIII und IX mit reinem und

mit Rohbranntwein, so gut wie keine war, während dieselbe in dem Versuche VII, mit durch Kohle gereinigtem Branntwein, deutlich sich zeigte. In allen drei Versuchen waren die Veränderungen der Körpertemperatur, in Folge der geringen Intensität der Intoxication, so gering, dass man auf dieselben kein Gewicht legen kann. Im Versuche VIII fiel die Temperatur sogar nicht, sondern stieg dagegen um 0,4°.

Was die zur Gruppe D gehörenden Versuche anbelangt, so war die Intoxication in den Versuchen X und XI, mit resp. Rohbranntwein und reinem Branntwein, sehr gelinde; in dem Versuche XII, mit durch Kohle gereinigtem Branntwein, dagegen stärker. In den Versuchen X und XI fiel auch nicht die Körpertemperatur, sondern stieg sogar etwas, nämlich resp. 1,4° und 0,2°.

Die Versuche in der Gruppe E zeigen eine ziemlich intensive, für sie alle fast ganz gleich starke Intoxication. In dem Versuche XV, mit Rohbranntwein, scheint der Rausch doch etwas stärker gewesen zu sein als in den Versuchen XIII und XIV, mit resp. reinem und durch Kohle gereinigtem Branntwein, da das Zittern in dem letztgenannten Versuche mehr ausgeprägt und anhaltender war als in den beiden letzteren.

In der Gruppe F zeigen die Versuche XVII und XVIII, mit resp. durch Kohle gereinigtem und Rohbranntwein unter sich keinen Unterschied in der Stärke der Intoxication; wogegen diese im Versuche XVI, mit reinem Branntwein, grösser war als in den erstgenannten Versuchen.

Die Versuche in der Gruppe G zeigen eine ziemlich starke Intoxication, die jedoch im Versuche XX, mit durch Kohle gereinigtem Branntwein, bedeutend stärker war als in den Versuchen XIX und XXI, mit resp. Rohbranntwein und reinem Branntwein, wo der Rausch ungefähr gleich intensiv war.

Von den zur Gruppe H gehörenden zwei Versuchen zeigt der Versuch XXIII, mit durch Kohle gereinigtem Branntwein, eine stärkere Intoxication als der Versuch XXII, wo reiner Branntwein gebraucht wurde.

Die Gruppe I zeigt dagegen eine stärkere Intoxication in dem Versuche (XXV), wo reiner Branntwein angewandt wurde, als in demjenigen (XXIV), wo durch Kohle gereinigter Branntwein gebraucht worden war.

In den Versuchen, welche die Gruppe K in sich begreift, ergab der mit 10 Procenten Amylalkohol versetzte Branntwein (Versuch XXVII) einen bedeutend stärkeren Rausch, als der mit

nur 4 Procenten Amylalkohol versetzte (Versuch XXVIII) und auch als der reine Branntwein (Versuch XXVI), in welchen beiden letztgenannten Versuchen die Intoxication gleich stark war.

Die Versuche, die in der Gruppe L vorhanden sind, zeigen unter sich wenig Unterschied in der Stärke der Intoxication; doch dürfte diese in den Versuchen XXX und XXXI, mit Branntwein, resp. 4 und 10 Procente Amylalkohol enthaltend, etwas stärker gewesen sein, als in Versuch XXIX, mit reinem Branntwein.

In der Gruppe M zeigt der Versuch XXXIV, mit Branntwein, 10 Procente Amylalkohol enthaltend, eine stärkere Intoxication, als die Versuche XXXII und XXXIII, mit resp. reinem Branntwein und solchem, der mit 4 Procenten Amylalkohol versetzt war. In den beiden letzteren Versuchen war die Intoxication gleich stark.

In der Gruppe N endlich sehen wir keinen nennenswerthen Unterschied in der Stärke der Intoxication, sei es, dass diese vom reinen Branntwein, oder von solchem, der 4, ja sogar 10 Procente Amylalkohol enthielt, bewirkt wurde, wenn nicht vielleicht den, dass der Reflex im ersteren Falle (Versuch XXXV) sich äusserst träge erwies, während dagegen in den letzteren (Versuche XXXVI und XXXVII) eine solche Trägheit des Reflexes nicht wahrgenommen werden konnte.

Aus dieser Uebersicht der vorher beschriebenen Versuche geht hervor, dass sowohl Rohbranntwein von Kartoffeln, wie auch der durch Kohle gereinigte und der vollkommen reine Branntwein in einem Theil der Versuche keinen Unterschied, mit Rücksicht auf die Beschaffenheit und Intensität der von denselben hervorgerufenen Intoxication, zeigten; dass aber dagegen in einem anderen Theil der Versuche bald die eine, bald die andere dieser Branntweinsorten eine stärkere Intoxication bewirkte, als die übrigen. Da man indessen, in dem letztgenannten Fall, die grössere relative Giftigkeit, die sich bei einer von ihnen im Vergleich mit den übrigen zeigte, in den verschiedenen Versuchen nicht nur beim Rohbranntwein und dem durch Kohle gereinigten, sondern auch bei dem vollkommen reinen Branntwein hat beobachten können, so folgt daraus, dass diese grössere relative Giftigkeit nicht auf der verschiedenen Reinheit dieser Branntweinsorten, sondern auf zufälligen Umständen beruht haben muss. Die Versuche, die mit Mischungen von reinem Branntwein und Amylalkohol in verschiedenen Proportionen angestellt wurden, deuten auch an, dass die Quantität dieses letzteren in den Mischungen recht bedeutend sein

kann (bis 4 Procente), ohne dass derselbe sich bei der Intoxication durch grössere Intensität und Dauer der Vergiftungssymptome zu erkennen gibt.

Hiermit ist indessen nicht die Frage der grösseren oder geringeren Schädlichkeit der Branntweine von verschiedener Reinheit als gelöst zu betrachten; denn dazu sind noch umfassendere und auf mehrfache Weise modificirte Versuche erforderlich, besonders solche, welche den Einfluss verschiedener Branntweinsorten auf die Erzeugung chronischer Alkoholvergiftung ermitteln; indess dürften die von mir ausgeführten und hier beschriebenen Versuche doch zeigen, dass die im Rohbranntwein von Kartoffeln und in dem durch Kohle gereinigten Branntwein vorhandenen Verunreinigungen in der Menge, in welcher sie in denselben enthalten sind, keinen bemerkenswerthen Einfluss auf die Stärke und Dauer der acuten Alkoholintoxication oder des Rausches haben können.

XXII.

Ueber Reflexparalyse und Neuritis migrans.

Von

Dr. Hector Treub,
prakt. Arzt in Leiden.

(Hierzu Tafel V.)

Im letzten Jahrzehnt hat man wiederholt versucht eine experimentelle Grundlage zu finden für die verschiedenen Erklärungsweisen der Reflexlähmung. Die zwei heutzutage mehr allgemein acceptirten Erklärungen bewegen sich auf weit verschiedenen Bahnen. Einerseits hat Lewisson [1]) in Folge seiner Experimente die Gruppe „Reflexparalyse ohne nachweisbare anatomische Grundlage" aufrecht gehalten. Andererseits hat die Meinung Remak's, nach der die Reflexlähmungen Folgezustände fortkriechender Neuritiden sein sollten, manche Stütze erhalten. Es sei mir gestattet, im Folgenden meine eigenen darauf bezüglichen Experimente, welche ich auf Anregung des Herrn Prof. Rosenstein machte, mitzutheilen.

Was zunächst die bekannten Lewisson'schen Experimente betrifft, so scheinen dieselben mir eben nicht so beweisend zu sein, wie dieser Autor es will. Versuche an decapitirten Fröschen dürfen doch gewiss nicht so ohne Weiteres angewendet werden zur Erklärung pathologischer Vorgänge beim Menschen. Dass es möglich ist, durch einen starken sensiblen Reiz bei solchen Fröschen die Reflexwirkung in Folge anderer schwächerer Reize zu hemmen, war schon von den Goltz'schen Experimenten her bekannt. Später bewies noch dasselbe Nothnagel [2]), indem er sah, dass wenn man an einem Frosche mit durchschnittener Medulla einen Nervus ischiadicus faradisirte, das andere Hinterbein seine Reflexirritabilität einbüsste. Abstrahirt man von allen Unklarheiten und Widersprüchen, die in

1) Ueber Hemmung der Thätigkeit der motorischen Nervencentra durch Reizung sensibler Nerven. Archiv von Reichert u. du Bois-Reymond. 1869. S. 255 ff.

2) Zur Lehre vom klonischen Krampf. Virch. Arch. Bd. 49. 1870. S. 280 ff.

den Versuchen herrschen, so sind doch die Erklärungen, sowohl von Goltz wie von Nothnagel, noch so hypothetischer Natur, dass es schwierig ist, sie als Gründe für oder gegen das Vorkommen wahrer Reflexlähmungen zu verwerthen.

Ganz anders gestaltet sich die Sache, wo Lewisson durch Versuche festzustellen sucht, welchen Einfluss periphere Reize auf den Willen haben, d. h. bei seinen Versuchen an Kaninchen und normalen Fröschen. Der Effect von heftigen peripheren Reizen auf die nervösen Centralorgane ist so bekannt aus tagtäglicher Erfahrung, dass ich es für unnöthig halte, hier näher darauf einzugehen; zumal Claude Bernard dies schon bei seinen Experimenten über „sensibilité recurrente" genauer beobachtet und folgendermaassen formulirt hat: „la douleur amène toujours un épuisement nerveux qui se traduit par une insensibilité plus ou moins complète". Dass in Folge dessen also eine geringere Reaction auf andere Reize sich zeigen wird, ist eben ganz natürlich. Ausserdem gibt aber Lewisson auch an, dass durch heftige periphere Reize wahre Paralysen auftreten. Sofort findet man auch hier einen grossen Unterschied zwischen den Bedingungen durch Lewisson's Experimente gesetzt, und den bei den sog. Reflexparalysen gegebenen. Hier meist ein längere oder kürzere Zeit hindurch bestehendes chronisches Uebel, dort ein momentan einwirkender heftiger Reiz, der sofort paralytische Erscheinungen hervorruft. Ich werde es denn auch gewiss unterlassen können hier die Gründe anzuführen, weshalb die Fälle von Stanley, Leroy d'Etiolles u. A. m., mehr zu den Reflexlähmungen gerechnet werden dürfen. Aber selbst in den Fällen, für welche Leyden[1]) an die Möglichkeit reiner Reflexparalysen glaubt, ist die Uebereinstimmung mit den Bedingungen von Lewisson's Experimenten nicht so vollkommen, wie es wünschenswerth wäre.

Die in der Literatur cursirenden Fälle von Uterinparaplegien sind öfters schwer von hysterischen Paralysen zu sondern, andere können aus mechanischen Momenten erklärt werden (durch Druck des durch chronische Metritis verdickten und in Position geänderten Uterus auf den Beckennerven), und wieder andere werden aus guten Gründen zu den Neuritiden zurückgebracht.

Was die Angaben über paralytische Schwäche der Hinterextremitäten nach vorausgegangenen heftigen Diarrhöen betrifft, so ist es gewiss unstatthaft die Diarrhoe dem Reize gleichzusetzen, den

---

1) Volkmann's Sammlung No. 2 und Leyden, Klinik der Rückenmarkskrankheiten.

man ausübt, wenn man ein Darmstück stark zwischen den Fingern kneipt. Ueberdies ist hier, soweit ich aus der Literatur ersehe, niemals wahre Paralyse beobachtet worden und es sind die Erscheinungen nie weiter gegangen als bis zu paralytischer Schwäche, Zittern, Unfähigkeit zu stehen u. dgl. m. Von allen Unterleibskrankheiten sind meines Erachtens, die Einzigen, wobei die Bedingungen nahezu denen gleichkommen, unter welche Lewisson seine Probethiere setzte plötzliche Incarcerationen von irgend einem Eingeweide. Jedoch hierbei wird zwar stets ein starker Collaps beobachtet; doch von Paralyse ist nie die Rede gewesen. Vielleicht würde für die paralytische Schwäche nach Diarrhöen die Brown-Sequard'sche Erklärung, wobei dann als Ursache der Gefässcontraction der starke Wasserverlust anzusehen wäre, sich besser heranziehen lassen, als die von Lewisson gegebene.

Bei den traumatischen Reflexlähmungen endlich bleiben immer viele Möglichkeiten von anderen Erklärungsweisen übrig, so z. B. Uebersehen von Läsionen, zugleich mit der anderen vom verwundenden Instrumente verursacht.

Keinenfalls wird man also die Lewisson'schen Experimente — auch ihre Richtigkeit vorausgesetzt — zur Erklärung von Reflexparalysen anwenden dürfen, so lange noch ein anderer Weg zur Erklärung offensteht, da immer mehr und mehr für die früher als reflectorisch gedeuteten Lähmungen anatomische Ursachen aufgefunden werden.

Wie aber steht es, muss man zuerst fragen, mit der Richtigkeit der Lewisson'schen Versuchsergebnisse? Gegen die Genauigkeit derselben sprach schon 1873 Roessingh[1]) der unter Prof. Rosenstein's Leitung arbeitete. Von ihm wurden bei vier Kaninchen Nieren und Darmstücke gekniffen, die Nierennerven stark mittelst eines Bandes zusammengeschnürt und Uterus oder Blase stark gekniffen und insultirt. Während oder in Folge der Operation sah Roessingh niemals Lähmungssymptome auftreten. Sechs Frösche, an welchen theils die Vorderbeine mittelst Ligatur oder Pincette, theils der Hals von einem Kautschukringe zusammengeschnürt wurde, zeigten keine Lähmung und flüchteten wie normale Frösche. Ebenso gaben die Versuche über das Abnehmen der Reflexerregbarkeit durch starken peripheren Reiz bei drei Fröschen ein negatives Resultat.

Bei dieser Lage der Dinge war sicher eine erneute Untersuchung

---

1) Bydrage tot de Kennis der reflexparalyse. Nederl. Tydschrift voor Geneeskunde. 1873. p. 533 sqq.

nicht überflüssig. Ich habe solche vorgenommen und brauchte dabei stets Sommerfrösche, Rana esculenta und temporaria, grosse und kleine Exemplare durcheinander. Die Thiere wurden jedesmal ganz frisch aus dem Wasser gefangen und höchstens 10 bis 20 Stunden später zum Experimente verwendet. Gewöhnlich untersuchte ich erst den Effect heftiger Reize auf die willkürlichen Bewegungen, durchschnitt danach das Rückenmark, um das Verhalten der Reflexe zu beobachten und entfernte endlich die Reizursache, um jetzt die Zeitdauer zu bestimmen, welche für das Zustandekommen der Reflexbewegung nöthig war. In dieser Weise habe ich an mehr als 40 Fröschen experimentirt. Um die Aenderungen der Reflexirritabilität genau beobachten zu können, habe ich stets die Zeitdauer bestimmt, die verging, bis der Frosch sein Hinterbein aus angesäuertem Wasser herauszog. Sehr unsicher, ja gefährlich ist es, die Abnahme resp. Verstärkung der Reflexirritabilität auf Grund der Reflexe, die man sieht, zu beurtheilen. Denn die Reflexbewegungen, womit decapitirte Frösche auf gewisse Reize reagiren, sind in solchem Maasse von individuellen Verschiedenheiten abhängig, dass es äusserst schwierig ist, sie ohne absolut festen Maassstab untereinander zu vergleichen und zu beurtheilen. Dadurch wird immer der gewöhnlich schon in einer bestimmten Richtung präjudicirten Meinung des Experimentators ein zu grosser Spielraum gelassen. Zu meinen Reizversuchen bediente ich mich starker Klemmpincettchen, die an die Vorderbeine gehängt, oder breiter Bänder, womit die Vorderbeine umschnürt wurden, oder endlich eines elastischen Ringes, der hinter den Unterkiefer um den Hals gelegt wurde.

Applicirt man einen solchen Reiz beim normalen Frosche dann bleibt in vielen Fällen das Thier ganz ruhig sitzen, ja ist dann und wann durch Schlagen und Kneifen mittelst einer Pincette nicht in Bewegung zu versetzen. Aber auch sehr oft und dies speciell bei kleinen Fröschen ist es unmöglich, das Thier an seinem Platz zu halten und es springt fort, sobald man es am Boden hinsetzt. Aber fast regelmässig sieht man die Frösche, die längere Zeit — bisweilen mehr als eine Stunde — regungslos waren, plötzlich aufspringen und forthüpfen. Besonders im Anfange meiner Experimente, als ich, darauf nicht gefasst, bisweilen eine Reihe so präparirter Frösche vor mir hatte, geschah es, dass der eine Frosch vor, der andere nach fortsprang. Da ich stets im Garten experimentirte, ist es mir wiederholt passirt, dass ein so behandelter quasi-paralysirter Frosch so schnell forthüpfte, dass er, ehe ich ihn auffangen konnte, einige Meter weiter in den Sträuchern verschwunden war.

Ein mehr constantes Resultat der Reizung ist es, dass der Frosch sich auf den Rücken legen lässt, was mir bei einem normalen Frosch, wie apathisch er sonst auch sei, nie gelungen ist. Ich habe nur zwei Fälle notirt, worin das Thier sich sofort wieder umdrehte und zwei andere Frösche blieben nur dann auf dem Rücken liegen, wenn sie ganz vorsichtig in diese Position gebracht wurden. Aber auch hier sah ich oft, dass ein Thier, nachdem es längere Zeit ruhig auf dem Rücken gelegen hatte, sich plötzlich umdrehte und entweder fortsprang oder still sitzen blieb. Ich muss aber noch hinzufügen, dass von den Fröschen, bei welchen ich die Vorderbeine exarticulirt hatte, vier sich ebenfalls auf den Rücken legen liessen.

Als dritten Beweis für den Einfluss starker peripherer Reize gibt Lewisson an, dass auf genannte Weise behandelte Frösche die passiv gestreckten Hinterbeine liegen lassen oder wenigstens langsam zurückziehen. In vielen Fällen, vielleicht etwa der Hälfte, habe ich dies auch constatiren können. Aber ebenso oft ziehen die Thiere die Hinterbeine sehr schnell an und so machen sie es fast immer, wenn die Extension nicht sehr vorsichtig geschieht. Auch einige von den Fröschen mit exarticulirten Vorderbeinen zeigen das von Lewisson erwähnte Phänomen. Was aber noch stärker ist, mehrere Male ist es mir auch gelungen, bei einem ganz normalen Frosche das Hinterbein extendirt liegen zu lassen. Dazu hat man den Frosch am Fortspringen zu hindern, indem man die Hand in nicht zu grossem Abstande von dem Kopfe des Thieres hält. Sitzt das Thier einmal ruhig, so mache man vorsichtig den Versuch ein Bein zu extendiren und oft wird es gelingen.

Um zu bestimmen, welchen Einfluss heftige periphere Reize auf das Zustandekommen der Reflexbewegungen üben, habe ich, wie gesagt, stets die Zeitdauer mit einander verglichen, welche verstrichen, ehe der Frosch sein Hinterbein aus angesäuertem Wasser zurückzog. Gewöhnlich war es ein Frosch, der kürzere oder längere Zeit auf eine der oben genannten Weisen behandelt worden war und dem dann die Medulla durchschnitten wurde. Nach einigen Minuten Ruhe wurde die Zeit bestimmt, welche nöthig war für das Zustandekommen der Reflexe. Dazu wurde der Frosch am Unterkiefer aufgehängt und die Zeit bestimmt, sowohl für das rechte wie für das linke Hinterbein. Ich brauche kaum hinzuzufügen, dass ich die Vorsorge nahm, das erstgebrauchte Bein gut zu trocknen, bevor ich das zweite in die Flüssigkeit brachte. Nachdem auf diese Weise die Zeitbestimmung für beide Beine gemacht war, wurde der Reiz entfernt und nach einiger Ruhe (wovon die Dauer verschieden war, je nach-

dem der Reiz länger oder kürzer eingewirkt hatte) die Reflexirritabilität untersucht. Oft wurde jetzt noch eine dritte oder vierte Bestimmung gemacht nach dem Appliciren resp. Entfernen eines neuen Reizes. Dies Alles geschah in möglichst kurzer Zeit, um das Thier nicht zu sehr zu ermüden.

Der einzige gewisse Schluss, den ich aus allen meinen Versuchen ziehen kann, ist dieser, dass eine feste Regel in dem Verhalten der Thiere sich gar nicht finden lässt. Das Verhalten zweier verschiedener Frösche in dieser Hinsicht zu vergleichen, hat sozusagen gar keinen Sinn. Denn, was bei einem Frosch in zwei Secunden geschieht, wird bei einem zweiten vielleicht erst nach dreissig oder mehr Secunden auftreten, wenn auch alle äusseren Umstände ganz dieselben sind. Aber selbst an einem und demselben Thiere fällt es auf, wie grossen Schwankungen die Dauer der Zeit unterworfen ist, innerhalb welcher das eine und das andere Bein aus dem Wasser gezogen wird. Sieht man wirklich in dem einen Falle, dass nach dem Appliciren eines starken Reizes die Reflexe langsamer auftreten, so gewahrt man im anderen gerade das Umgekehrte. Aus alledem mag man schliessen, dass man ebensowenig berechtigt ist zur Annahme, dass starke periphere Reize stets einen verlangsamenden Einfluss auf das Zustandekommen der Reflexe haben, als zur Negirung der Möglichkeit eines solchen obschon sicher nicht constanten Einflusses.

Ausser den eben erwähnten Experimenten fand ich noch Ende October Gelegenheit im physiologischen Laboratorium zu Leiden an dort aufbewahrten Fröschen auch das Nothnagel'sche Experiment zu wiederholen. Ich habe dazu neun Thiere verwendet. Bei Reizung des linken Nervus ischiadicus bekam aber keines, wie es Nothnagel angibt, eine vollkommene Schwäche des rechten Beines; sie zeigten entweder klonische Krämpfe, die in tonischer Extension endigten, oder sofort tonische Extension oder Flexion. Immer war es aber schwer das Bein aus der einmal angenommenen Position in die entgegengesetzte zu bringen und war dazu stets ein relativ grosser Kraftaufwand erforderlich. Während der Reizung war der Reflex auf Kneifen und Schlagen des rechten Beines sehr erniedrigt, aber nie ganz verschwunden. Besonders, wenn das Bein extendirt war, sah man sehr deutlich, wie die Muskelcontraction sofort zunahm, wenn die Zehen geschlagen wurden, ja bei zwei Fröschen schon wenn die Beinhaut sanft berührt wurde.

Auch die Angaben Lewisson's über Paralysen der Hinterbeine, die bei Warmblütern entstehen sollten durch heftige Reizung

sensibler Nerven, habe ich bei meinen Experimenten nie bestätigen können, und stimmen meine Resultate ganz mit denen von Roessingh überein. Bei fünf Kaninchen habe ich die Niere stark zwischen den Fingern zusammengedrückt. In drei von diesen Fällen habe ich später (zweimal, nachdem das Thier durch seine Bewegungen die Niere abgerissen hatte) ein Darmstück zwischen den Fingern oder zwischen Klemmpincetten gekniffen und in einem vierten die Nerven und Gefässe am Hilus renalis stark mit einem Bande zusammengeschnürt. Bei einem sechsten Thiere habe ich, nachdem ich vergebens nach dem Uterus herumgetastet hatte, ein Darmstück ausgeholt und zwischen den Fingern zusammengepresst. Nachdem das Thier ein Stück Dünndarm abgerissen hatte, wurde derselbe Versuch am Dickdarm wiederholt. Keines der sechs Kaninchen zeigte bei diesen Versuchen ein Symptom von Paralyse. Wohl verkehrten einige derselben in starker Prostration und konnte eines nur mit Mühe in Bewegung gebracht werden, aber kein einziges zeigte das Bild, was man bei dem Stenson'schen Versuch bekommt, wo das Thier nach Unterbindung der Aorta abdominalis mit schleppenden Hinterbeinen einherzieht. Wo die Thiere sich bewegten, (und ein Kaninchen sprang, während Niere und später Darm gequetscht wurden, mehr weniger als acht Meter weit) geschahen die Bewegungen ganz normal und war nicht die geringste Abweichung an den Hinterbeinen zu constatiren. Aus diesen und den vorausgegangenen Experimenten tritt zur Genüge hervor: 1. dass die vollkommene Erlöschung der Reflexbewegungen während der Anwendung starker Reize nicht bewiesen und gewiss kein constantes Vorkommniss ist und 2. dass, wenn solche Reize auf die willkürlichen Bewegungen influenziren, eine vollkommene Paralyse nie davon die Folge ist.

Ueber die Neuritisfrage sind im letzten Jahrzehnt wiederholt Untersuchungen bekannt gemacht von Tiesler, Feinberg, Klemm, Niedieck und Rosenbach. Ausserdem hat aber auch Roessingh in seinem vorhergenannten Aufsatze die Resultate seiner diesbezüglichen Untersuchungen mitgetheilt, welche Resultate, trotzdem sie in Schmidt's Jahrbüchern referirt sind, von den späteren Autoren indessen gänzlich unbeachtet geblieben sind. Roessingh wiederholte schon die Experimente Feinberg's und cauterisirte den Nervus ischiadicus mittelst Kali causticum bei drei, mittelst Acid. nitric. und mittelst eines glühenden Eisendrahtes auch bei einem Kaninchen. Bei einem sechsten Kaninchen wurde der Nervus tibialis mit Kali

causticum geätzt. Das mit dem Ferrum candens behandelte Thier wurde später noch am Nervus ischiadicus der anderen Seite mit Kali causticum gebrannt. Kürzere oder längere Zeit (höchstens 39 Tage) nach der Operation starben die Thiere, die alle während des Lebens nichts Abnormes gezeigt hatten, ausser Lähmung des cauterisirten Beins. Dass der Hinterleib der Kaninchen von Urin benässt war, explicirt Roessingh nicht, wie Feinberg, aus Incontinentia urinae, sondern dadurch, dass die Thiere des gelähmten Beines wegen nicht im Stande waren, den Hinterleib ganz aufzuheben. In allen diesen Fällen zeigte das centrale Ende des Nerven nichts Abnormes und ebensowenig konnte an der Medulla weder makroskopisch noch mittelst mikroskopischer Untersuchung etwas Krankhaftes aufgefunden werden. Vier anderen Untersuchern aber gelang es (Tiesler, Feinberg, Klemm und Niedieck) durch entzündliche Nervenreizung Rückenmarksaffectionen herbeizuführen und auf Grund makroskopischer Beobachtung hielten sie die Neuritis für eine sprungweise fortschreitende. Roessingh dagegen sah weder Fortschreiten der Nervenentzündung, noch Auftreten von Rückenmarksleiden. Rosenbach endlich, der zuerst den Nerven einer mikroskopischen Untersuchung unterzog, sah ebenfalls bei Neuritis nicht Weitergehen und fand das Rückenmark stets intact. Da indessen einige von den Fällen secundärer experimenteller Rückenmarksaffectionen nicht schienen angezweifelt werden zu können, so habe ich, in der Hoffnung glücklicher zu sein als Rosenbach, nochmals eine Reihe von Versuchen gemacht, um durch mikroskopische Untersuchung der Nerven womöglich zu ermitteln, in welcher Weise eine experimentell erzeugte Neuritis sich fortpflanzt. Auf Grund der Erfahrungen Rosenbach's habe ich zum Erwecken der Neuritis mich hauptsächlich feiner Fäden bedient, die durch den Nerven gezogen wurden. Um jedoch auch die Folgen von chemischen und thermischen Reizen und die Verschiedenheit dieser von dem Effect mechanischer Reizung beurtheilen zu können, habe ich bei einem Kaninchen den Nerven mit Nitras Argenti in Substanz und bei einem anderen mittelst der glühenden Sonde cauterisirt. Ich habe immer den linken Nervus ischiadicus gereizt, der in der Kniekehle ausprä-parirt wurde. Bei sechs Kaninchen habe ich einen feinen Seidenfaden durch den Nerven gelegt. Nachdem der Nerv gereizt war wurden die Muskeln mit einzelnen tiefen Nähten aneinander gezogen und darauf die Hautwunde mit oberflächlichen Nähten geschlossen. Unmittelbar nach der Operation zeigten die Thiere wenig Abnormes; die Paralyse der von den direct durch die Reizung unbrauchbar ge-

wordenen Nerventheilen innervirten Elementen war nie stark. Gewöhnlich schleppte das operirte Bein leicht nach und waren die Zehen umgeschlagen, demzufolge der Fuss auf der Dorsalseite der Zehen ruhte. Aber auch diese Paralyse wurde bei einzelnen der Probethiere nach einiger Zeit noch geringer. Was die klinischen Symptome betrifft, die die Thiere zeigten, so hatten diese bei meinen Versuchen wenig oder nichts Auffallendes. Ueberdies ist meiner Meinung nach das Observiren und besonders das Deuten dieser Symptome von keinem grossen Werthe. Wenn z. B. Niedieck bei seinen Temperaturmessungen für einen Unterschied von 5° C. von einem Tag zum anderen gar keinen Grund in dem Zustande der Thiere finden kann, so scheint mir doch eine solche Messung einen äusserst geringen Werth zu haben, um zur Kenntniss dieses Zustandes zu kommen. Ich habe darum auch keine Temperaturmessungen gemacht und ebensowenig habe ich regelmässig die Wirbelsäule beklopft um eine schmerzhafte Stelle zu finden. Es besteht doch immer die Möglichkeit, um nicht zu sagen Wahrscheinlichkeit, dass man dort, wo man die schmerzhafte Stelle am ersten erwartet, etwas stärker darauf losschlagen wird; aber selbst wenn man überall mit gleicher Kraft klopft, so kann dadurch hier oder dort ein Entzündungsprocess erweckt werden, der dann fälschlich als Folge der Neuritis aufgefasst werden wird. Ich habe darum allein, ehe ich die Thiere tödtete, noch einmal mit dem Finger kräftig drückend die Processus spinosi verfolgt, freilich ohne jemals irgend welche Schmerzensäusserung bemerkt zu haben. Ich habe mich deshalb auch ganz allein auf die Resultate der anatomischen Untersuchung beschränkt. Dieselbe geschah in Hauptsache mikroskopisch. Die makroskopische Untersuchung ist so schwierig, wenn es gilt zu bestimmen, ob „Röthung", „leichte Vascularisation" um den Nerven u. d. m. pathologischer Art seien oder nicht, dass ich, was ich dann gesehen habe oder gesehen zu haben meine, hier nicht veranschlagen will. Nachdem das Thier getödtet und die Medulla in Verbindung mit den zwei Nerven herausgenommen war, wurden einige Incisionen in die Medulla gemacht, um danach zu urtheilen, ob die normale Zeichnung an der Medulla zu sehen war, und auch eine frische mikroskopische Untersuchung anstellen zu können. Ich kann hier sogleich sagen, dass bei allen untersuchten Fällen das Rückenmark makroskopisch ganz normal war und mikroskopisch nie Körnchenkugeln, Eiterzellen oder fettig degenerirende Nervenelemente gefunden wurden. Ebenso will ich der Kürze halber nicht bei jedem Versuchsthiere angeben, ob die Hautwunde ganz geheilt war, ob eine

grosse oder kleine Anschwellung um den Nerven war, sondern nur die Resultate der späteren mikroskopischen Untersuchung mittheilen. Behufs dieser wurde die Medulla mit den Nerven in absoluten Alkohol gelegt, worin sie nach etwa acht Tagen die nöthige Härte erreicht hat. Die Schnitte zur Untersuchung wurden stets mit einem Rasirmesser aus der freien Hand gemacht, senkrecht auf die Länge von Nerv oder Medulla. Wenn ich einen Theil des Nerven untersuchen wollte, so wurden alle so gemachten Schnitte in ein Uhrglas gelegt und später die dünnsten ausgewählt. Wenn ich auf diese Weise auch keine regelmässige Reihe von aufeinander folgenden Präparaten zu Gesicht bekam, so meine ich doch, dass diese Methode davor sichert, dass keine nennenswerthen grösseren Stücke des Nerven ununtersucht bleiben. In dieser Weise wurde der Nerv an verschiedenen Stellen nacheinander untersucht. Vom Rückenmark wurden Coupen gemacht an einigen Stellen im Lendentheil und gewöhnlich auch im Brusttheil. Rückenmarks- wie Nervenpräparate wurden stets von picrocarminsaurem Ammoniak gefärbt und nach Aufhellung mittelst Nelkenöl in Dammarfirniss eingeschlossen. Auf diese Weise kam ich zu den folgenden Resultaten.

Kaninchen No. 1. 23. Juni wurde der linke Nervus ischiadicus mit Nitras Argenti geätzt. Am 7. Juli wurde das Thier durch einen Schlag in den Nacken getödtet. Die mikroskopische Untersuchung des Nerven lehrte, dass an der Aetzungsstelle das Neurilem um den ganzen Nerven herum, sowie zwischen den einzelnen Bündeln stark vermehrt war und durchzogen von vielen Blutgefässen, die enorm ausgedehnt und mit Blutkörperchen ganz angefüllt waren. Hier und dort findet man zwischen Nerv und Scheide Ansammlungen von weissen Blutkörperchen, die käsig zerfallen. Wo die Nervenelemente noch als solche erkennbar sind, sind sie viel voluminöser als normal, grobkörnig und braun gefärbt. An anderen Stellen sieht man nichts anderes als grosse, runde grobkörnige Körper mit braungelber Farbe. Gleich hinter der Anschwellung an der Reizstelle ist das Bindegewebe noch sehr hyperplastisch und die Blutgefässe sind ausgedehnt, Nervenelemente geschwollen, Körnung noch anwesend, jedoch nicht gleichmässig und weniger stark.

Einige Centimeter mehr central und im Beinkanal zeigen weder das Bindegewebe noch die Nervenelemente etwas Abweichendes. Lendenmark, Brustmark und rechter Nervus ischiadicus sind ganz normal.

Kaninchen No. 2. Cauterisation mit der glühenden Sonde am 23. Juni; am 7. Juli getödtet. An der Reizstelle fand sich eine

starke Infiltration des weitmaschigen Bindegewebes um das Neurilem. Das Neurilem selbst ist in Dicke zugenommen durch neugebildetes Bindegewebe, das der Hauptsache nach aus Spindelzellen besteht. Alles stark infiltrirt mit weissen Blutkörperchen; Blutgefässe erweitert. Auch entlang dem Bindegewebe, das die einzelnen Nervenelemente umringt, bewegen sich die Eiterzellen fort bis mitten in die Bündel. Im Raum sonst allein durch Markscheide und Axencylinder angefüllt, zeigen sich hier und dort Eiterzellen, zudem ist die Markscheide coagulirt, an einzelnen Stellen ganz körnig zerfallen.

Sofort central hinter der Anschwellung an der Reizstelle zeigt sich eine abnorm starke Entwicklung der Blutgefässe und des perineuritischen Bindegewebes um den ganzen Nerven herum sowie zwischen den einzelnen Bündeln. Bindegewebe noch infiltrirt mit Eiterzellen. In einzelnen Partien sind die Nervenelemente wieder ganz normal, in anderen ist die Markscheide noch coagulirt; längs des Bindegewebes findet man durch alle Bündel Eiterzellen zerstreut liegen.

Einige Centimeter mehr central findet man ebenso noch die Infiltration mit Eiterzellen, sowohl in den Nervenbündeln selbst wie auch in dem umringenden Bindegewebe (Taf. V. Fig. 2 und 3). Die Infiltration ist nicht gleich stark in den verschiedenen Bündeln und auch meistens an den Seiten der Bündel am stärksten. Nervenelemente selbst normal.

Im Beinkanal findet sich desgleichen Neuritis interstitialis und Perineuritis. Die erstere ist ganz dieselbe wie in den mehr peripheren Theilen, die letztere schien etwas stärker. Am Lendenmark selbst war nichts Abweichendes zu constatiren, jedoch war die Piascheide ziemlich stark mit weissen Blutkörperchen infiltrirt. Auch zeigte das breitmaschige Bindegewebe um den rechten Nervus ischiadicus hart am Rückenmark einige Infiltration, die weiter aufwärts verschwand. Brustmark normal.

Kaninchen No. 3. 23. Juni durch den linken N. ischiadicus ein Seidenfaden gelegt und zugeknüpft. 8. Juli wird das Thier getödtet. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Nerven sieht man zwischen den Fasern des Seidenfadens Eiterzellen in grosser Anzahl. Um den Faden herum finden sich Massen neugebildeten Bindegewebes, fast ganz aus Spindelzellen bestehend, worin sich viele weisse Blutkörperchen befinden. Starke Hypertrophie des Neurilem, Blutgefässe erweitert. In den Nervenbündeln selbst enorme Infiltration mit Eiterzellen den Maschen des Perineuriums entlang und auch dazwischen. Mitten in den Bündeln findet man auch Blutgefässe. Die

Nervenelemente sind an den meisten Stellen von der Infiltration so verdeckt, dass nichts mehr davon zu sehen ist (Taf. V. Fig. 1). Die Infiltration der Bündel ist stärker wie bei No. 2.

Sofort central hinter der Anschwellung an der Reizstelle ist die Hypertrophie des Bindegewebes fast verschwunden, während auch nur wenig Eiterzellen darin aufzufinden sind. In allen Bündeln, wovon übrigens die Nervenelemente ganz normal sind, sieht man weisse Blutkörperchen im Maschenwerk des Perineurium. Die grösste Zahl findet sich meistens an den Seiten der Bündel, nach der Mitte zu abnehmend.

Mehr central und im Beinkanal zeigt der Nerv dasselbe Bild, wie mehr peripher, nur mit dem Unterschiede, dass die Infiltration des Neurilem ganz verschwunden ist.

Lendenmark, Rückenmark und Nervus ischiadicus der rechten Seite zeigen nichts Abnormes.

Kaninchen No. 4. 20. Juli Faden durch den linken N. ischiadicus gelegt. 2. October getödtet. Mikroskopisch untersucht zeigt der Nerv an der Reizstelle noch grosse Quantitäten von Eiterzellen zwischen den Fasern des Seidenfadens. Neurilem verdickt, doch nicht mehr infiltrirt, ebensowenig das weitmaschige Bindegewebe um den Nerven. Einige Nervenbündel haben die normale Form und zeigen eine starke Infiltration den Balken des Perineuriums entlang. In anderen Bündeln sind die Bindegewebsbalken, hauptsächlich in einer Richtung verdickt, während die Nervenelemente zwischen den Eiterzellen nicht scharf zu unterscheiden sind. Die Bindegewebshypertrophie fängt hauptsächlich an der Seite der Bündel an, wodurch die Grenzen dieser immer mehr undeutlich werden. An anderen Stellen hat die Bindegewebshypertrophie so zugenommen, dass anstatt eines Nervenbündels nur stark infiltrirtes, welliges Bindegewebe gesehen wird, wozwischen gruppenweise sich die Reste der Nervenelemente zeigen, zusammengesetzt aus undeutlich gefärbten körnigen Massen mit vielen Eiterzellen (Taf. V. Fig. 4).

Central hinter der Reizstelle besteht wohl eine starke zellige Infiltration von allen Nervenbündeln, jedoch die Nervenelemente selbst sind normal.

Im ganzen Verlaufe des Nerven bis hart am Rückenmark bleibt die Infiltration anwesend, während Medulla und rechter Nerv. ischiadicus ganz normal sind.

Kaninchen No. 5. 20. Juli Faden durch den Nerven gelegt und zugeknüpft. 11. October wird das Thier getödtet. An der Reizstelle ist in noch höherem Maasse wie bei No. 4 der Nerv umge-

XXII.

Ueber Reflexparalyse und Neuritis migrans.

Von

Dr. Hector Treub,
prakt. Arzt in Leiden.

(Hierzu Tafel V.)

Im letzten Jahrzehnt hat man wiederholt versucht eine experimentelle Grundlage zu finden für die verschiedenen Erklärungsweisen der Reflexlähmung. Die zwei heutzutage mehr allgemein acceptirten Erklärungen bewegen sich auf weit verschiedenen Bahnen. Einerseits hat Lewisson [1]) in Folge seiner Experimente die Gruppe „Reflexparalyse ohne nachweisbare anatomische Grundlage" aufrecht gehalten. Andererseits hat die Meinung Remak's, nach der die Reflexlähmungen Folgezustände fortkriechender Neuritiden sein sollten, manche Stütze erhalten. Es sei mir gestattet, im Folgenden meine eigenen darauf bezüglichen Experimente, welche ich auf Anregung des Herrn Prof. Rosenstein machte, mitzutheilen.

Was zunächst die bekannten Lewisson'schen Experimente betrifft, so scheinen dieselben mir eben nicht so beweisend zu sein, wie dieser Autor es will. Versuche an decapitirten Fröschen dürfen doch gewiss nicht so ohne Weiteres angewendet werden zur Erklärung pathologischer Vorgänge beim Menschen. Dass es möglich ist, durch einen starken sensiblen Reiz bei solchen Fröschen die Reflexwirkung in Folge anderer schwächerer Reize zu hemmen, war schon von den Goltz'schen Experimenten her bekannt. Später bewies noch dasselbe Nothnagel [2]), indem er sah, dass wenn man an einem Frosche mit durchschnittener Medulla einen Nervus ischiadicus faradisirte, das andere Hinterbein seine Reflexirritabilität einbüsste. Abstrahirt man von allen Unklarheiten und Widersprüchen, die in

1) Ueber Hemmung der Thätigkeit der motorischen Nervencentra durch Reizung sensibler Nerven. Archiv von Reichert u. du Bois-Reymond. 1869. S. 255 ff.

2) Zur Lehre vom klonischen Krampf. Virch. Arch. Bd. 49. 1870. S. 280 ff.

den Versuchen herrschen, so sind doch die Erklärungen, sowohl von Goltz wie von Nothnagel, noch so hypothetischer Natur, dass es schwierig ist, sie als Gründe für oder gegen das Vorkommen wahrer Reflexlähmungen zu verwerthen.

Ganz anders gestaltet sich die Sache, wo Lewisson durch Versuche festzustellen sucht, welchen Einfluss periphere Reize auf den Willen haben, d. h. bei seinen Versuchen an Kaninchen und normalen Fröschen. Der Effect von heftigen peripheren Reizen auf die nervösen Centralorgane ist so bekannt aus tagtäglicher Erfahrung, dass ich es für unnöthig halte, hier näher darauf einzugehen; zumal Claude Bernard dies schon bei seinen Experimenten über „sensibilité recurrente“ genauer beobachtet und folgendermaassen formulirt hat: „la douleur amène toujours un épuisement nerveux qui se traduit par une insensibilité plus ou moins complète“. Dass in Folge dessen also eine geringere Reaction auf andere Reize sich zeigen wird, ist eben ganz natürlich. Ausserdem gibt aber Lewisson auch an, dass durch heftige periphere Reize wahre Paralysen auftreten. Sofort findet man auch hier einen grossen Unterschied zwischen den Bedingungen durch Lewisson's Experimente gesetzt, und den bei den sog. Reflexparalysen gegebenen. Hier meist ein längere oder kürzere Zeit hindurch bestehendes chronisches Uebel, dort ein momentan einwirkender heftiger Reiz, der sofort paralytische Erscheinungen hervorruft. Ich werde es denn auch gewiss unterlassen können hier die Gründe anzuführen, weshalb die Fälle von Stanley, Leroy d'Etiolles u. A. m., mehr zu den Reflexlähmungen gerechnet werden dürfen. Aber selbst in den Fällen, für welche Leyden[1]) an die Möglichkeit reiner Reflexparalysen glaubt, ist die Uebereinstimmung mit den Bedingungen von Lewisson's Experimenten nicht so vollkommen, wie es wünschenswerth wäre.

Die in der Literatur cursirenden Fälle von Uterinparaplegien sind öfters schwer von hysterischen Paralysen zu sondern, andere können aus mechanischen Momenten erklärt werden (durch Druck des durch chronische Metritis verdickten und in Position geänderten Uterus auf den Beckennerven), und wieder andere werden aus guten Gründen zu den Neuritiden zurückgebracht.

Was die Angaben über paralytische Schwäche der Hinterextremitäten nach vorausgegangenen heftigen Diarrhöen betrifft, so ist es gewiss unstatthaft die Diarrhoe dem Reize gleichzusetzen, den

1) Volkmann's Sammlung No. 2 und Leyden, Klinik der Rückenmarkskrankheiten.

man ausübt, wenn man ein Darmstück stark zwischen den Fingern kneipt. Ueberdies ist hier, soweit ich aus der Literatur ersehe, niemals wahre Paralyse beobachtet worden und es sind die Erscheinungen nie weiter gegangen als bis zu paralytischer Schwäche, Zittern, Unfähigkeit zu stehen u. dgl. m. Von allen Unterleibskrankheiten sind meines Erachtens, die Einzigen, wobei die Bedingungen nahezu denen gleichkommen, unter welche Lewisson seine Probethiere setzte plötzliche Incarcerationen von irgend einem Eingeweide. Jedoch hierbei wird zwar stets ein starker Collaps beobachtet; doch von Paralyse ist nie die Rede gewesen. Vielleicht würde für die paralytische Schwäche nach Diarrhöen die Brown-Sequard'sche Erklärung, wobei dann als Ursache der Gefässcontraction der starke Wasserverlust anzusehen wäre, sich besser heranziehen lassen, als die von Lewisson gegebene.

Bei den traumatischen Reflexlähmungen endlich bleiben immer viele Möglichkeiten von anderen Erklärungsweisen übrig, so z. B. Uebersehen von Läsionen, zugleich mit der anderen vom verwundenden Instrumente verursacht.

Keinenfalls wird man also die Lewisson'schen Experimente — auch ihre Richtigkeit vorausgesetzt — zur Erklärung von Reflexparalysen anwenden dürfen, so lange noch ein anderer Weg zur Erklärung offensteht, da immer mehr und mehr für die früher als reflectorisch gedeuteten Lähmungen anatomische Ursachen aufgefunden werden.

Wie aber steht es, muss man zuerst fragen, mit der Richtigkeit der Lewisson'schen Versuchsergebnisse? Gegen die Genanigkeit derselben sprach schon 1873 Roessingh[1]) der unter Prof. Rosenstein's Leitung arbeitete. Von ihm wurden bei vier Kaninchen Nieren und Darmstücke gekniffen, die Nierennerven stark mittelst eines Bandes zusammengeschnürt und Uterus oder Blase stark gekniffen und insultirt. Während oder in Folge der Operation sah Roessingh niemals Lähmungssymptome auftreten. Sechs Frösche, an welchen theils die Vorderbeine mittelst Ligatur oder Pincette, theils der Hals von einem Kautschukringe zusammengeschnürt wurde, zeigten keine Lähmung und flüchteten wie normale Frösche. Ebenso gaben die Versuche über das Abnehmen der Reflexerregbarkeit durch starken peripheren Reiz bei drei Fröschen ein negatives Resultat.

Bei dieser Lage der Dinge war sicher eine erneute Untersuchung

---

1) Bydrage tot de Kennis der reflexparalyse. Nederl. Tydschrift voor Geneeskunde. 1873. p. 533 sqq.

nicht überflüssig. Ich habe solche vorgenommen und brauchte dabei stets Sommerfrösche, Rana esculenta und temporaria, grosse und kleine Exemplare durcheinander. Die Thiere wurden jedesmal ganz frisch aus dem Wasser gefangen und höchstens 10 bis 20 Stunden später zum Experimente verwendet. Gewöhnlich untersuchte ich erst den Effect heftiger Reize auf die willkürlichen Bewegungen, durchschnitt danach das Rückenmark, um das Verhalten der Reflexe zu beobachten und entfernte endlich die Reizursache, um jetzt die Zeitdauer zu bestimmen, welche für das Zustandekommen der Reflexbewegung nöthig war. In dieser Weise habe ich an mehr als 40 Fröschen experimentirt. Um die Aenderungen der Reflexirritabilität genau beobachten zu können, habe ich stets die Zeitdauer bestimmt, die verging, bis der Frosch sein Hinterbein aus angesäuertem Wasser herauszog. Sehr unsicher, ja gefährlich ist es, die Abnahme resp. Verstärkung der Reflexirritabilität auf Grund der Reflexe, die man sieht, zu beurtheilen. Denn die Reflexbewegungen, womit decapitirte Frösche auf gewisse Reize reagiren, sind in solchem Maasse von individuellen Verschiedenheiten abhängig, dass es äusserst schwierig ist, sie ohne absolut festen Maassstab untereinander zu vergleichen und zu beurtheilen. Dadurch wird immer der gewöhnlich schon in einer bestimmten Richtung präjudicirten Meinung des Experimentators ein zu grosser Spielraum gelassen. Zu meinen Reizversuchen bediente ich mich starker Klemmpincettchen, die an die Vorderbeine gehängt, oder breiter Bänder, womit die Vorderbeine umschnürt wurden, oder endlich eines elastischen Ringes, der hinter den Unterkiefer um den Hals gelegt wurde.

Applicirt man einen solchen Reiz beim normalen Frosche dann bleibt in vielen Fällen das Thier ganz ruhig sitzen, ja ist dann und wann durch Schlagen und Kneifen mittelst einer Pincette nicht in Bewegung zu versetzen. Aber auch sehr oft und dies speciell bei kleinen Fröschen ist es unmöglich, das Thier an seinem Platz zu halten und es springt fort, sobald man es am Boden hinsetzt. Aber fast regelmässig sieht man die Frösche, die längere Zeit — bisweilen mehr als eine Stunde — regungslos waren, plötzlich aufspringen und forthüpfen. Besonders im Anfange meiner Experimente, als ich, darauf nicht gefasst, bisweilen eine Reihe so präparirter Frösche vor mir hatte, geschah es, dass der eine Frosch vor, der andere nach fortsprang. Da ich stets im Garten experimentirte, ist es mir wiederholt passirt, dass ein so behandelter quasi-paralysirter Frosch so schnell forthüpfte, dass er, ehe ich ihn auffangen konnte, einige Meter weiter in den Sträuchern verschwunden war.

Ein mehr constantes Resultat der Reizung ist es, dass der Frosch sich auf den Rücken legen lässt, was mir bei einem normalen Frosch, wie apathisch er sonst auch sei, nie gelungen ist. Ich habe nur zwei Fälle notirt, worin das Thier sich sofort wieder umdrehte und zwei andere Frösche blieben nur dann auf dem Rücken liegen, wenn sie ganz vorsichtig in diese Position gebracht wurden. Aber auch hier sah ich oft, dass ein Thier, nachdem es längere Zeit ruhig auf dem Rücken gelegen hatte, sich plötzlich umdrehte und entweder fortsprang oder still sitzen blieb. Ich muss aber noch hinzufügen, dass von den Fröschen, bei welchen ich die Vorderbeine exarticulirt hatte, vier sich ebenfalls auf den Rücken legen liessen.

Als dritten Beweis für den Einfluss starker peripherer Reize gibt Lewisson an, dass auf genannte Weise behandelte Frösche die passiv gestreckten Hinterbeine liegen lassen oder wenigstens langsam zurückziehen. In vielen Fällen, vielleicht etwa der Hälfte, habe ich dies auch constatiren können. Aber ebenso oft ziehen die Thiere die Hinterbeine sehr schnell an und so machen sie es fast immer, wenn die Extension nicht sehr vorsichtig geschieht. Auch einige von den Fröschen mit exarticulirten Vorderbeinen zeigen das von Lewisson erwähnte Phänomen. Was aber noch stärker ist, mehrere Male ist es mir auch gelungen, bei einem ganz normalen Frosche das Hinterbein extendirt liegen zu lassen. Dazu hat man den Frosch am Fortspringen zu hindern, indem man die Hand in nicht zu grossem Abstande von dem Kopfe des Thieres hält. Sitzt das Thier einmal ruhig, so mache man vorsichtig den Versuch ein Bein zu extendiren und oft wird es gelingen.

Um zu bestimmen, welchen Einfluss heftige periphere Reize auf das Zustandekommen der Reflexbewegungen üben, habe ich, wie gesagt, stets die Zeitdauer mit einander verglichen, welche verstrichen, ehe der Frosch sein Hinterbein aus angesäuertem Wasser zurückzog. Gewöhnlich war es ein Frosch, der kürzere oder längere Zeit auf eine der oben genannten Weisen behandelt worden war und dem dann die Medulla durchschnitten wurde. Nach einigen Minuten Ruhe wurde die Zeit bestimmt, welche nöthig war für das Zustandekommen der Reflexe. Dazu wurde der Frosch am Unterkiefer aufgehängt und die Zeit bestimmt, sowohl für das rechte wie für das linke Hinterbein. Ich brauche kaum hinzuzufügen, dass ich die Vorsorge nahm, das erstgebrauchte Bein gut zu trocknen, bevor ich das zweite in die Flüssigkeit brachte. Nachdem auf diese Weise die Zeitbestimmung für beide Beine gemacht war, wurde der Reiz entfernt und nach einiger Ruhe (wovon die Dauer verschieden war, je nach-

dem der Reiz länger oder kürzer eingewirkt hatte) die Reflexirritabilität untersucht. Oft wurde jetzt noch eine dritte oder vierte Bestimmung gemacht nach dem Appliciren resp. Entfernen eines neuen Reizes. Dies Alles geschah in möglichst kurzer Zeit, um das Thier nicht zu sehr zu ermüden.

Der einzige gewisse Schluss, den ich aus allen meinen Versuchen ziehen kann, ist dieser, dass eine feste Regel in dem Verhalten der Thiere sich gar nicht finden lässt. Das Verhalten zweier verschiedener Frösche in dieser Hinsicht zu vergleichen, hat sozusagen gar keinen Sinn. Denn, was bei einem Frosch in zwei Secunden geschieht, wird bei einem zweiten vielleicht erst nach dreissig oder mehr Secunden auftreten, wenn auch alle äusseren Umstände ganz dieselben sind. Aber selbst an einem und demselben Thiere fällt es auf, wie grossen Schwankungen die Dauer der Zeit unterworfen ist, innerhalb welcher das eine und das andere Bein aus dem Wasser gezogen wird. Sieht man wirklich in dem einen Falle, dass nach dem Appliciren eines starken Reizes die Reflexe langsamer auftreten, so gewahrt man im anderen gerade das Umgekehrte. Aus alledem mag man schliessen, dass man ebensowenig berechtigt ist zur Annahme, dass starke periphere Reize stets einen verlangsamenden Einfluss auf das Zustandekommen der Reflexe haben, als zur Negirung der Möglichkeit eines solchen obschon sicher nicht constanten Einflusses.

Ausser den eben erwähnten Experimenten fand ich noch Ende October Gelegenheit im physiologischen Laboratorium zu Leiden an dort aufbewahrten Fröschen auch das Nothnagel'sche Experiment zu wiederholen. Ich habe dazu neun Thiere verwendet. Bei Reizung des linken Nervus ischiadicus bekam aber keines, wie es Nothnagel angibt, eine vollkommene Schwäche des rechten Beines; sie zeigten entweder klonische Krämpfe, die in tonischer Extension endigten, oder sofort tonische Extension oder Flexion. Immer war es aber schwer das Bein aus der einmal angenommenen Position in die entgegengesetzte zu bringen und war dazu stets ein relativ grosser Kraftaufwand erforderlich. Während der Reizung war der Reflex auf Kneifen und Schlagen des rechten Beines sehr erniedrigt, aber nie ganz verschwunden. Besonders, wenn das Bein extendirt war, sah man sehr deutlich, wie die Muskelcontraction sofort zunahm, wenn die Zehen geschlagen wurden, ja bei zwei Fröschen schon wenn die Beinhaut sanft berührt wurde.

Auch die Angaben Lewisson's über Paralysen der Hinterbeine, die bei Warmblütern entstehen sollten durch heftige Reizung

sensibler Nerven, habe ich bei meinen Experimenten nie bestätigen können, und stimmen meine Resultate ganz mit denen von Roessingh überein. Bei fünf Kaninchen habe ich die Niere stark zwischen den Fingern zusammengedrückt. In drei von diesen Fällen habe ich später (zweimal, nachdem das Thier durch seine Bewegungen die Niere abgerissen hatte) ein Darmstück zwischen den Fingern oder zwischen Klemmpincetten gekniffen und in einem vierten die Nerven und Gefässe am Hilus renalis stark mit einem Bande zusammengeschnürt. Bei einem sechsten Thiere habe ich, nachdem ich vergebens nach dem Uterus herumgetastet hatte, ein Darmstück ausgeholt und zwischen den Fingern zusammengepresst. Nachdem das Thier ein Stück Dünndarm abgerissen hatte, wurde derselbe Versuch am Dickdarm wiederholt. Keines der sechs Kaninchen zeigte bei diesen Versuchen ein Symptom von Paralyse. Wohl verkehrten einige derselben in starker Prostration und konnte eines nur mit Mühe in Bewegung gebracht werden, aber kein einziges zeigte das Bild, was man bei dem Stenson'schen Versuch bekommt, wo das Thier nach Unterbindung der Aorta abdominalis mit schleppenden Hinterbeinen einherzieht. Wo die Thiere sich bewegten, (und ein Kaninchen sprang, während Niere und später Darm gequetscht wurden, mehr weniger als acht Meter weit) geschahen die Bewegungen ganz normal und war nicht die geringste Abweichung an den Hinterbeinen zu constatiren. Aus diesen und den vorausgegangenen Experimenten tritt zur Genüge hervor: 1. dass die vollkommene Erlöschung der Reflexbewegungen während der Anwendung starker Reize nicht bewiesen und gewiss kein constantes Vorkommniss ist und 2. dass, wenn solche Reize auf die willkürlichen Bewegungen influenziren, eine vollkommene Paralyse nie davon die Folge ist.

Ueber die Neuritisfrage sind im letzten Jahrzehnt wiederholt Untersuchungen bekannt gemacht von Tiesler, Feinberg, Klemm, Niedieck und Rosenbach. Ausserdem hat aber auch Roessingh in seinem vorhergenannten Aufsatze die Resultate seiner diesbezüglichen Untersuchungen mitgetheilt, welche Resultate, trotzdem sie in Schmidt's Jahrbüchern referirt sind, von den späteren Autoren indessen gänzlich unbeachtet geblieben sind. Roessingh wiederholte schon die Experimente Feinberg's und cauterisirte den Nervus ischiadicus mittelst Kali causticum bei drei, mittelst Acid. nitric. und mittelst eines glühenden Eisendrahtes auch bei einem Kaninchen. Bei einem sechsten Kaninchen wurde der Nervus tibialis mit Kali

causticum geätzt. Das mit dem Ferrum candens behandelte Thier wurde später noch am Nervus ischiadicus der anderen Seite mit Kali causticum gebrannt. Kürzere oder längere Zeit (höchstens 39 Tage) nach der Operation starben die Thiere, die alle während des Lebens nichts Abnormes gezeigt hatten, ausser Lähmung des cauterisirten Beins. Dass der Hinterleib der Kaninchen von Urin benässt war, explicirt Roessingh nicht, wie Feinberg, aus Incontinentia urinae, sondern dadurch, dass die Thiere des gelähmten Beines wegen nicht im Stande waren, den Hinterleib ganz aufzuheben. In allen diesen Fällen zeigte das centrale Ende des Nerven nichts Abnormes und ebensowenig konnte an der Medulla weder makroskopisch noch mittelst mikroskopischer Untersuchung etwas Krankhaftes aufgefunden werden. Vier anderen Untersuchern aber gelang es (Tiesler, Feinberg, Klemm und Niedieck) durch entzündliche Nervenreizung Rückenmarksaffectionen herbeizuführen und auf Grund makroskopischer Beobachtung hielten sie die Neuritis für eine sprungweise fortschreitende. Roessingh dagegen sah weder Fortschreiten der Nervenentzündung, noch Auftreten von Rückenmarksleiden. Rosenbach endlich, der zuerst den Nerven einer mikroskopischen Untersuchung unterzog, sah ebenfalls bei Neuritis nicht Weitergehen und fand das Rückenmark stets intact. Da indessen einige von den Fällen secundärer experimenteller Rückenmarksaffectionen nicht schienen angezweifelt werden zu können, so habe ich, in der Hoffnung glücklicher zu sein als Rosenbach, nochmals eine Reihe von Versuchen gemacht, um durch mikroskopische Untersuchung der Nerven womöglich zu ermitteln, in welcher Weise eine experimentell erzeugte Neuritis sich fortpflanzt. Auf Grund der Erfahrungen Rosenbach's habe ich zum Erwecken der Neuritis mich hauptsächlich feiner Fäden bedient, die durch den Nerven gezogen wurden. Um jedoch auch die Folgen von chemischen und thermischen Reizen und die Verschiedenheit dieser von dem Effect mechanischer Reizung beurtheilen zu können, habe ich bei einem Kaninchen den Nerven mit Nitras Argenti in Substanz und bei einem anderen mittelst der glühenden Sonde cauterisirt. Ich habe immer den linken Nervus ischiadicus gereizt, der in der Kniekehle auspräparirt wurde. Bei sechs Kaninchen habe ich einen feinen Seidenfaden durch den Nerven gelegt. Nachdem der Nerv gereizt war wurden die Muskeln mit einzelnen tiefen Nähten aneinander gezogen und darauf die Hautwunde mit oberflächlichen Nähten geschlossen. Unmittelbar nach der Operation zeigten die Thiere wenig Abnormes; die Paralyse der von den direct durch die Reizung unbrauchbar ge-

frequenz hinwies und zeigte, dass die verschiedenartigsten Pulsbilder entstehen können, je nachdem die In- oder Exspiration in eine Pulspause, oder gleichzeitig mit einer Arteriendiastole oder später einsetzen [1]), dass fernerhin bei einer gewissen Frequenzzahl von Athmung und Puls eine Aenderung des Pulsbildes weder in der Frequenz noch im Charakter des Einzelpulses, noch im Auftreten stärkerer Blutdruckschwankungen sich kundgibt [2]) — Thatsachen, die in voller Uebereinstimmung mit den bereits weiter oben angeführten Resultaten der Arbeit von Einbrodt stehen. Ebenso zweifellos aber erscheint es mir, dass mit all diesen Erklärungen das Thatsächliche noch nicht erschöpft sei, und dass noch ein weiteres Moment in Betracht komme: ich meine jene Beeinflussung der Herzthätigkeit durch die Athembewegung, welche durch das Thierexperiment (Hering [3])) schon längere Zeit, als auf reflectorischen Vorgängen beruhend, nachgewiesen ist. Lassen sich nun beim Menschen gleichfalls Analogien mit den angeführten Experimenten auffinden, dann haben wir den Einfluss der Athmung auf den Kreislauf zu trennen, je nachdem es sich um mechanische oder um nervös-reflectorische Momente handelt. Natürlich wird es nicht immer möglich sein in den durch physiologische Vorgänge bedingten Zusammenhang zwischen Herz und Lunge mit vollständiger Klarheit zu blicken; in vielen Fällen ist dies aber bereits geschehen, in anderen wird es gewiss mit weiteren Untersuchungen noch möglich werden. In den folgenden Beobachtungen und Sphygmogrammen will ich versuchen einige weitere diesbezügliche Anhaltspunkte zu liefern.

Die stark ausgeprägten Blutdruckschwankungen, die veränderte Schlagzahl des Herzens, das Verhalten des Einzelpulses bei veränderter Athmung, hat in den bisherigen Arbeiten allseitig Beachtung gefunden. Ich kann in dieser Beziehung nichts Neues hinzufügen; ich vermeide es daher von mir selbst aufgenommene sphygmographische Curven hier beizubringen. Dagegen ist bisher das Verhalten zweier oder mehrerer Einzelpulse zu einander, das Auftreten von Pulsgruppen, unter dem Einflusse forcirter Athembewegungen, nur in gewissem Sinne betrachtet worden. Riegel [4]) sowohl als Sommer-

1) a. a. O. S. 24 f. Fig. 24, 25, 26 und S. 51. Fig. 40, 41, 42, 43.

2) a. a. O. S. 20 f. und S. 71 f.

3) Ueber den Einfluss der Athmung auf den Kreislauf. Erste Mittheilung. Wien. Akad.-Ber. Bd. 60. Zweite Mittheilung. Bd. 64. 1871.

4) Ueber die respiratorischen Aenderungen des Pulses und den Pulsus paradoxus. Berl. klin. Wochenschr. 1876. No. 26.

brodt (a. a. O.) sahen derartige Pulsgruppen in ihren Zeichnungen wohl auftreten, allein, obzwar sie dieselben richtig deuteten, so verfolgten sie doch den Gegenstand nicht weiter. In dieser Beziehung scheint mir nun eine Beobachtung mittheilenswerth, die darauf hinweist, dass unter dem Einflusse forcirter Athembewegung, beim Zusammentreffen einzelner später genau zu analysirender Bedingungen, Pulsgruppen auftreten können, die **in ihrer äusseren Form** eine gewisse Aehnlichkeit mit jenen Pulsgruppen darbieten (Pulsus bigeminus und alternans), die bisher betrachtet werden entweder als der Ausdruck einer mangelhaften Innervation des Herzens (Traube [1]), oder als Zeichen eines erhöhten intracardialen Druckes (Knoll [2]) und der in Folge dessen unregelmässig gewordenen Herzaction, oder als Ausdruck einer Erregung des intracardialen Hemmungsapparates (Heidenhain [3]). Um Missverständnissen von vorher vorzubeugen, will ich hier gleich erwähnen, dass das Zustandekommen derartiger respiratorischer Pulsgruppen stets zurückzuführen ist auf eine Interferenz der normalen Pulswelle mit der durch die Athmung bedingten Druckwelle, und dass, wenn auch die Aehnlichkeit, d. i. die rein äusserliche Aehnlichkeit der Form dieser respiratorischen Pulsgruppen mit dem Pulsus bigeminus und alternans betont wird, von arhythmischer Herzthätigkeit im Sinne Riegel's [4]) dabei niemals die Rede sein kann, da die directe Ursache für das Zustandekommen dieser respiratorischen Pulsgruppen nicht im Herzen gesucht werden darf.

Die zunächst in Betracht kommenden Pulsbilder sind in Fig. 1 und 2 (Taf. VI) dargestellt, von denen das erste bei normaler, das zweite bei forcirter Respiration aufgenommen sind. Sie gehören einem 14jährigen Knaben an, der wegen rheumatischer Anschwellung des linken Kniegelenkes am zweiten Tage der Krankheit in Behandlung kam, und nach einer grösseren Dosis salicylsauren Natrons (5 Grm.) schon am nächsten Tage vollständig schmerzfrei war und auch weiterhin blieb. Am Herzen wurden durchaus keine Veränderungen constatirt. Der am dritten Tage der Krankheit gezeichnete Puls (die Temperatur hatte am zweiten Tage 38,4° C. nicht über-

---

1) Berl. klin. Wochenschr. 1872. No. 16, 19.

2) Ueber die Veränderung des Herzschlages bei reflectorischer Erregung des vasomotorischen Nervensystems, sowie bei Steigerung des intracardialen Druckes überhaupt. Wien. Akademieber. 1872. III. Abth. Bd. 66. S. 32.

3) Ueber arhythmische Herzthätigkeit. Pflüger's Arch. f. ges. Phys. Bd. 5. 1872.

4) Ueber den Pulsus bigeminus und alternans. Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. Bd. 20. 1877. S. 488. ff.

schritten) bot durchaus denselben Charakter wie Fig. 1. Dieser selbst ist am fünften Tage nach Ablauf der Krankheit gezeichnet und zeigt bei ruhiger Athmung folgendes Verhalten: der Beginn der Inspiration fällt nicht mit einer Arteriendiastole zusammen, sondern setzt während einer Arteriensystole ein: es sind daher die Veränderungen des Einzelpulses mit Rücksicht auf die Höhe der Pulswelle und auf die höher oder tiefer gelegene Rückstosswelle kaum bemerkbar. Sonst zeigt Fig. 1 das Bild eines vollständig normalen Pulses. Nun liess ich den Knaben forcirt athmen, ohne ihm einen bestimmten Typus vorzuschreiben, was er folgendermaassen ausführte: Die Inspiration wurde sehr tief und gedehnt, die Exspiration kurz mit nur sehr kurzer exspiratorischer Pause, somit ein sehr auffälliges Ueberwiegen der Einathmung. Die Zahl der Athemzüge hatte nicht wesentlich abgenommen, Patient athmete scheinbar in demselben Typus wie unter normalen Verhältnissen, nur hatte die Kraft und Tiefe der einzelnen Ein- und Ausathmungen bedeutend zugenommen. Fig. 2 gibt das zu diesen Athmungen gehörige Pulsbild.[1]) Wie ist nun dieses Pulsbild aufzufassen? Wir sehen zunächst, dass der Beginn der Inspiration nicht mit dem Einsetzen eines Pulses zusammenfällt, sondern ebenso wie in Fig. 1 während einer Arteriensystole einsetzt, wodurch der schon an und für sich niedrige Blutdruck noch um ein Beträchtliches herabgedrückt wird, so dass der Fusspunkt der nächsten Arteriendiastole (Fig. 2) um ein Stück tiefer liegt, als der des unmittelbar vorangehenden Einzelpulses. Die nun folgende Pulswelle (s. Fig. 2 *J*), die in die ansteigende Inspiration fällt, zeigt, entsprechend dem jetzt herrschenden und allmählich sich erst hebenden Blutdrucke, den Gipfelpunkt um ein Geringes niedriger als der vorangehende Puls, wogegen die Arteriensystole, d. i. der absteigende Theil der Pulswelle, gemäss der mit der tiefen Inspiration zusammenfallenden Pulsbeschleunigung, etwas verkürzt ihre Rückstosswelle entsprechend der inspiratorischen Druckerniedrigung bedeutend stärker erscheint (Wolff[2]), Riegel[3]), Sommerbrodt [a. a. O.]), so dass die nächstfolgende Pulswelle (*E*) durch eine kürzere Pause von der vorangehenden getrennt erscheint; nun setzt

1) Ich war leider nicht in der Lage Puls und Athmung gleichzeitig zu verzeichnen; desto mehr war mir daran gelegen, Athmung und Schreibhebel genau miteinander zu vergleichen, indem ich dabei wesentlich auf das Ende der Ex- und den Beginn der Inspiration achtete, welche Momente ich sofort nach vollendeter Zeichnung der Pulscurve durch den Buchstaben *I* markirte.

2) a. a. O. S. 29. Fig. 27.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1876. No. 26.

bei *E* die kurze Exspiration ein, die den Gipfelpunkt der in dieselbe fallenden Pulswelle nur um einen kaum merkbaren Theil in die Höhe gehoben, dagegen die zugehörige Rückstosswelle sichtlich verflacht hat. Bei *I'''* liegt wieder der Beginn einer tiefen Inspiration, wodurch neuerdings die Descensionslinie etwas herabgedrückt wird; aber die jetzt folgenden Pulswellen zeigen die Gruppenbildung nicht mehr so deutlich, da der Knabe ermüdete und auch die einzelnen Athemzüge bedeutend abflachte. Betrachten wir die Pulsgruppe *J I''* (Fig. 2) nochmals genauer, so zeigt dieselbe in ihrer Form nur eine entfernte Aehnlichkeit mit dem idealen Pulsus bigeminus Riegel's. Allein die Aehnlichkeit mit dieser Form, die ja so viele Varietäten zeigt, wird auch an der Hand von Ausmessungen aufrecht erhalten werden können, wenn auch die in Betracht kommenden Zahlen, entsprechend den geringen Blutdruckschwankungen, nur verhältnissmässig klein sein können. Es tritt der Puls *E* (Fig. 2) etwas verfrüht, der Puls *I''* etwas verspätet ein. Ich habe eben dieses Pulsbild deshalb zuerst vorgeführt, weil es von einem vollständig Gesunden abgenommen ist und daher am mindesten complicirte Verhältnisse darbietet. In einem späteren Sphygmogramm (Fig. 8. Taf. VI.) treten die oben genannten Aehnlichkeiten schärfer hervor. Klemensiewicz [1]) hat unter ganz ähnlichen Verhältnissen bei einem Manne, der nach einer grösseren körperlichen Anstrengung forcirt inspirirte, genau mit dem Einsetzen der Inspiration zusammenfallend, eine dem Pulsus bigeminus ähnliche Pulsgruppe verzeichnet, ohne sie aber weiter zu beachten, die sich von dem idealen Bigeminus Riegel's wohl auch noch in mancher Beziehung unterscheidet, immerhin aber noch eher mit einem Pulsus bigeminus als mit einem Pulsus alternans verglichen werden kann.

Für die Würdigung der hier mitgetheilten Beobachtung scheint mir noch der Umstand wichtig, dass bei wiederholten sphygmographischen Aufnahmen desselben Knaben niemals irgend welche Arhythmien am Pulse beobachtet wurden, dass aber, so oft die Athmung forcirt wurde, der oben beschriebene Charakter des Pulses mehr weniger deutlich hervortrat. Ich gestehe, dass auch bei forcirter Respiration manchmal ganze Reihen von Curven aufgenommen wurden, in denen wohl die anderweitigen Charaktere der vertieften Athmung sichtbar waren, in denen jedoch nicht die geringste Andeutung an die Form des P. bigeminus vorhanden war. Man wird mir demgemäss vielleicht einwenden, dass daher auch in unserm Falle das

1) a. a. O. S. 31. Fig. 28. Puls 11 und 12, vom Anfang der Curve gezählt.

Auftreten der beschriebenen Pulsgruppe zusammenfalle mit einer Ermüdung des Herzens, die allerdings hervorgerufen wurde durch die abnorm vertieften Athemzüge, und den damit zusammenhängenden Schwankungen des Blutdruckes, wodurch ziemlich bedeutende Widerstände für die Arbeit des Herzens bald ein- bald ausgeschaltet wurden. Es würde daher die hier vorgebrachte dem Pulsus bigeminus ähnliche Pulsgruppe sich an die bisher gangbaren Erklärungsversuche für die Entstehung des Pulsus bigeminus selbst anschliessen.[1])

Gegen diese Auffassung, die vorgebrachte Pulsgruppe als Ausdruck einer eingetretenen Herzermüdung, oder einer in Folge veränderter Circulationsverhältnisse eingetretenen mangelhaften Innervation des Herzens (Sommerbrodt) ansehen zu wollen, habe ich Folgendes einzuwenden: Es hält schwer an eine Ermüdung des Herzens zu glauben, da mit dem Aufhören der forcirten Respiration sofort der normale Puls wiederkehrt, ohne dass man am Puls oder am Herzen selbst Nachwirkungen der vorausgegangenen Ermüdung wahrnehmen könnte. Die letzten drei Pulse der Fig. 2 zeigen mit dem Einsetzen der nur schwach vertieften Respiration bei *I''* auch das augenblickliche Eintreten des normalen Pulses. Ausserdem sind aber die gesetzten Blutdruckschwankungen so rasch vorübergehend, dass man von ihnen unmöglich wird eine Ermüdung des Herzens abhängig machen können. Man müsste aber weiter, wenn die Erscheinung wirklich in directer Abhängigkeit zu einer Ermüdung des Herzens stände, durch jede Art der forcirten Respiration, die den gleichen Effect der Vermehrung der Widerstände für die Herzarbeit mit sich bringt, ein gleiches Pulsbild erzeugen können, was aber in der That nicht der Fall ist. Nur ganz bestimmte Bedingungen, die ich bereits weiter oben ausführlich dargelegt habe, werden im Stande sein diese von der Respiration abhängige dem Pulsus bigeminus der Form nach verwandte Pulsgruppe hervorzurufen, und man kann sich daher nicht wundern, wenn in einzelnen Curvenreihen, trotz der in gleicher Weise forcirten Respiration das eigenthümliche Pulsphänomen nicht auftritt, während man es ein ander Mal ganz plötzlich, nach einer längeren Pause in den forcirten Athembewegungen, erhält. Hierin liegt, glaube ich, ein wichtiger Beweis gegen die Annahme einer Herzermüdung. Ich verweise hier nochmals auf die bereits einmal citirte Fig. 28. S. 31 von Klemensiewicz (a. a. O.), die vor meiner Fig. 2 den wesentlichen Vortheil einer längeren gra-

1) Vgl. namentlich Rosenstein, Berl. klin. Wochenschr. 1877. No. 20 und Sommerbrodt, Ueber Allorhythmie und Arhythmie des Herzens und deren Ursachen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1877. Bd. 19. S. 409 ff. und S. 418.

phischen Darstellung und einer gleichzeitigen Verzeichnung von Puls- und Athembewegung darbietet.[1]) In der ganzen Pulsreihe ist eine derartige Gruppe nur einmal enthalten, während die anderen Pulse unter dem Einflusse der Respiration bald höher oder tiefer stehen, bald grösser oder kleiner sind (Pulsus alternans), worauf ich später noch zurückkomme. Aber gerade in diesem einen Falle trifft das Einsetzen der Inspiration fast genau mit einem neuen Pulse zusammen, und es wiederholen sich hier im Allgemeinen alle jene Bedingungen für das Zustandekommen der genannten Pulsgruppe, wie wir sie oben bereits für unsern Fall angegeben haben. In dem gesammten übrigen Theil der genannten Figur fällt die einsetzende Inspiration entweder auf die Höhe eines gerade bestehenden Pulses, oder weit vor oder weit hinter denselben, Umstände, die wie bereits erwähnt, wesentlich verschiedene Einflüsse auf den Puls ausüben.

Ich glaube mithin im Vorausgehenden den Beweis beigebracht zu haben, dass dem Pulsus bigeminus, wenn auch nicht in seinen reinsten Formen, ähnliche Pulsgruppen bei gewissen Typen einer forcirten Respiration, unabhängig von einer veränderten Innervation des Herzens, auftreten können. Von einer bestimmten Prognose dieses Pulses kann natürlich in solchem Falle keine Rede sein, das Pulsphänomen ist eben vollständig von den mechanischen Verhältnissen der veränderten Respiration abhängig und verschwindet, sobald diese in ihrer Wirkung nachlassen. Inwieweit jedoch das Auftreten dieser respiratorischen Pulsgruppe gebunden ist an vollständig intacte Respirations- oder Circulationsorgane, das werden erst weitere Beobachtungen entscheiden müssen, ein Rückschluss von dem Erscheinen des Pulsbildes auf die Athmungs- oder Kreislaufsorgane ist daher gegenwärtig durchaus noch nicht statthaft. Ich brauche wohl schliesslich kaum zu erwähnen, dass durch diese eben mitgetheilte Beobachtung alle Erklärungen des Pulsus bigeminus selbst vollkommen unangetastet bleiben; man wird künftighin bei Beobachtung eines Pulsus bigeminus eben nur Rücksicht zu nehmen haben auf die gerade vorhandenen Athembewegungen, wie es von einzelnen Beobachtern behufs anderer Zwecke schon geschehen ist (Fischel[2])).

Ehe ich nun weiter daran gehe eine zweite Art von Pulsgruppen zu schildern, die ein deutliches Abhängigkeitsverhältniss zur Ath-

---

1) Die Curve ist auf einer rotirenden Trommel mittelst einer offenen Pulskammer gezeichnet.

2) Ueber eine seltene Form von Allorhythmie des Herzens. Prager medic. Wochenschr. 1878. No. 11 und 12. S. 121.

mung erkennen lassen, will ich hier eine Beobachtung einschalten, welche eine directe Einwirkung der Respiration auf den Einzelpuls auf das schärfste hervortreten lässt. Es handelt sich um ein hochgradiges linksseitiges Pleuraexsudat, das den ganzen linken Brustraum ausgefüllt, die linke Lunge gegen den Hylus zu aprimirt hatte, woselbst sie durch den erhaltenen Stimmfremitus (hinten zwischen zweiter und vierter Rippe) nachweisbar war; das Herz war nach rechts hinüber verdrängt und liess etwas nach einwärts von der rechten Brustwarze in der Höhe der vierten und fünften Rippe einen breiten, kräftigen Herzchoc tasten. Die Herztöne selbst waren sehr laut, überall scharf klappend, mit deutlicher Begrenzung zu hören; auch von einem pericardialen Geräusch war durchaus keine Andeutung vorhanden. Der Puls war sehr klein und frequent (104 in der Minute), liess für den tastenden Finger durchaus keine Unregelmässigkeiten erkennen. Die sphygmographische Aufnahme ergab das in Fig. 3 (Taf. VI) wiedergegebene Bild, bei dem sofort das eigenthümliche Verhalten der Rückstosswellen in den verschiedenen Einzelpulsen auffallen musste. Während bei einzelnen Pulsen die Rückstosselevation ganz deutlich ausgeprägt erscheint, zeigen andere (*I*, *I* Fig. 3) dieselbe nur sehr schwach, andere dieselbe gar nicht. Der Umstand, dass die vorhandenen deutlichen Rückstosswellen auffallend tiefer in der Descensionslinie des Pulses liegen als die minder deutlich ausgesprochenen, und dass die beinahe vollständig horizontale Descensionslinie einzelner Pulse sehr nahe dem Gipfelpunkt der Ascensionslinie einsetzt und auf den ursprünglichen Fusspunkt nicht wieder zurückfällt, musste auf die Vermuthung führen, dass wir es hier mit einem Effect der forcirten Athmung bei veränderten Druckverhältnissen im Thorax zu thun haben. Eine genaue Vergleichung von Puls und Respiration lehrte in der That, dass in jenen Pulsen, bei denen die Höhe der Inspiration gerade zusammenfiel mit dem Einsetzen der Rückstosswellen, die letzteren vollständig ausblieben, dass sie dagegen nur undeutlich ausgeprägt erschienen, wenn die Höhe der Inspiration coincidirte mit dem Einsetzen eines neuen Pulses oder gerade auf dessen Gipfelpunkt traf. Die der Exspiration angehörigen Pulswellen zeigten die normalen Rückstosswellen. Am nächsten Tage hatte das Exsudat an Mächtigkeit derart zugenommen, dass das Herz bereits drei Ctm. über die rechte Brustwarze hinausgedrängt war und in der vorderen Axillarlinie rechts seinen Stoss erkennen liess. Diese rasche Zunahme stand offenbar im Zusammenhange mit der bestehenden Complication einer acuten parenchymatösen Nephritis, die, bei einer täglichen Menge von nur

3—500 C.-Ctm. eines stark blut- und eiweissreichen Harns, die Bedingungen der Exsudation, sei es auf dem Wege der Veränderung der Gefässwandung oder der Blutmischung, sei es durch eine Steigerung des Blutdruckes selbst, begünstigen musste. Die an diesem Tage aufgenommene sphygmographische Curve (Fig. 4. Taf. VI) zeigte im Ganzen denselben Charakter, wie das eben beschriebene Pulsbild, nur schien entsprechend der Zunahme des Exsudats der Puls noch etwas kleiner geworden zu sein. Die Athmung geschah sehr forcirt, mit Zuhülfenahme sämmtlicher Auxiliarmuskeln (Nasenflügelathmen), die Inspiration im Verhältniss zur hohen Athemfrequenz tief und gedehnt, die Exspiration kurz und stossweise, weder eine in- noch eine exspiratorische Athempause. An demselben Tage (Abends) wurden durch Punktion aus dem linken Thorax vier Liter eines pus bonum et laudabile entleert. Das Herz trat vollständig in den linken Thorax zurück, doch blieb nach der Punktion l. h. von der achten Rippe nach abwärts gedämpfte Perkussion bestehen. Die am nächsten Tage vorgenommene sphygmographische Untersuchung der rechten Arteria radialis (Fig. 5. Taf. VI) zeigte einen vollständig normalen Puls, bei dem der respiratorische Einfluss nur an der mehr oder weniger markirten ersten Elasticitätsschwankung und Rückstosswelle zu erkennen ist (Wolff[1])). Der Kranke ging nach sehr rasch wieder eingetretener Füllung des linken Thorax und unter einer hinzugekommenen rechtsseitigen exsudativen Pleuritis nach zwei Tagen suffocatorisch zu Grunde. Die Section (Prof. Eppinger) bestätigte die klinische Diagnose und wies auch pathologisch-anatomisch durchaus keine Veränderung am Herzfleisch oder am Pericard nach. —

Es liefert dieser Fall ein vortreffliches Beispiel zu der weiter oben (S. 417) ausgesprochenen Behauptung, dass Störungen des Lungenkreislaufs am Pulse sich nur durch auffallende Kleinheit markiren können. Ich erinnere zugleich hier nochmals an die Experimente Lichtheim's[2]), der nachwies, „dass man ausser der linken Lungenarterie noch sehr beträchtliche Abschnitte der rechten bis etwa zur Hälfte derselben verlegen kann, ohne dass der arterielle Druck sinkt". Lichtheim[3]) konnte sogar bei seinen Hunden „mindestens drei Viertel des gesammten Gefässgebietes der Lungenarterien ausschalten, ohne dass der arterielle Druck dabei im mindesten herabgedrückt worden wäre".[3]) Inwieweit dies direct auf den Menschen übertragbar ist, mag dahingestellt bleiben, ich möchte hier nur daran erinnern,

1) a. a. O. S. 106. Fig. 175.
2) a. a. O. S. 13.
3) a. a. O. S. 21.

dass aus der Literatur der Lungeninfarkte Fälle beschrieben sind, bei denen grosse Infarkte einer oder mehrerer Lungenarterienäste heilten, andere wieder, bei denen schon einzelne kleine Infarkte Todesursache wurden (Gerhardt[1]). Ausser der Beschaffenheit des Embolus selbst, wird in derartigen Fällen stets noch auf die bestehenden Complicationen zu achten sein. Dass in dem eben berichteten Falle ein niedriger Blutdruck geherrscht haben müsse, scheint mir schon deshalb vollständig zweifellos zu sein, weil es sich ja in der That um eine hochgradige Verschliessung des Lungenarterienkreislaufs handelte. Es wurde daher das linke Herz nur sehr mangelhaft aus dem Lungenkreislauf gespeist und konnte mithin auch nur eine kleine Blutmenge in den grossen Kreislauf gelangen lassen. Abgesehen davon, dass über den Einfluss eines niedrigen Blutdruckes auf die Beschaffenheit des Arterienpulses noch so gut wie keine Angaben bestehen, denn die wenigen, die vorliegen, sind an gelähmten Extremitäten des Menschen (Wolff[2]) oder an Thieren mit durchschnittenem Rückenmark gemacht (Landois[3]) und sind mithin für unsern Fall, der minder complicirte Verhältnisse darbietet, gar nicht verwerthbar, so kommt gerade noch für den durch das Pleuraexsudat bedingten niedrigen Blutdruck ein weiteres sehr wichtiges Moment in Betracht, in dem fortdauernd bestehenden positiven Ueberdruck, der auf dem Herzen und den grossen Gefässen des Brustraumes lastete. In Folge dessen musste der Einfluss der forcirten Inspirationen auf den Puls wesentlich verschieden von den sonst bei forcirten Inspirationen beobachteten Pulsveränderungen ausfallen. Denn es musste doch auffallen, dass gerade auf der Höhe der Inspiration, die sich sonst kundgibt durch ein Herabrücken und schärferes Markiren der Rückstosswelle, die letztere in unserem Falle vollständig fehlte, oder wo sie vorhanden war, höher hinaufgerückt erschien. Dafür war offenbar nur der bestehende positive Ueberdruck im Thorax verantwortlich zu machen, der ja doch bei jeder tiefen Inspiration durch den Druck der noch erweiterungsfähigen Lunge um ein Beträchtliches zunehmen musste. Allerdings ist von diesem positiven Ueberschuss noch ein kleiner Theil in Abzug zu bringen, da der respirationsfähige Theil der Lunge durch seinen elastischen Zug auf die extrathoracischen Organe eine Druckverminderung hervorbringen musste (Donders[4]);

1) Beobachtungen über Lungenkrankheiten. Wiener med. Wochenschr. 1876. No. 47 und Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge 1875. No. 91.
2) a. a. O. S. 133 ff.
3) Die Lehre vom Arterienpuls. Berlin 1872. S. 258 ff.
4) Beiträge zur Physiologie der Circulations- und Respirationsorgane. Zeitschrift für rationelle Medicin. N. F. Bd. 3 und 4. S. 287 ff.

immerhin blieb jedoch die Zunahme des positiven Druckes während der Inspiration kräftig genug, um die an und für sich schon kleine Rückstosselevation entweder gar nicht, oder nur in sehr geringem Maasse zur Ausbildung kommen zu lassen, je nachdem der Eintritt der Inspiration auf das Einsetzen des Pulses selbst, oder auf das Einsetzen der Rückstosswelle fiel. In der ganzen Curvenreihe, die ich von diesem Patienten aufgenommen habe, war das eben beschriebene inspiratorische Verschwinden der Rückstosswelle stets vorhanden; dass es sich dabei vielleicht nicht um Rauhigkeiten im Papier oder sonstige fehlerhafte Momente bei der graphischen Aufnahme gehandelt habe; brauche ich wohl nicht erst zu erwähnen. Während der Exspiration gewann das Exsudat wieder mehr Raum sich auszubreiten, damit verschwand der stärkere positive Druck auf das Herz und der Widerstand, der früher die rückläufige Welle gleichsam ausgelöscht hatte, hörte in seiner Wirkung auf; mithin sehen wir auch während der exspiratorischen Pulse die Rückstosswellen stets vorhanden. Es hat sich mithin die Wirkung der Respiration auf den Einzelpuls hier gerade umgekehrt, blos in Folge der veränderten Druckverhältnisse im Thorax.

Die zweite Reihe von Pulsgruppen, die ein entschiedenes Abhängigkeitsverhältniss zur Respiration zeigen, betrifft den Puls. paradoxus. Es ist diese Pulsform zuerst von Griesinger (Widenmann [1])) in einem Falle chronischer Mediastinitis beschrieben worden, bei dem das inspiratorische Kleinerwerden oder Aussetzen des Pulses das auffälligste Zeichen bildete. In weiterer Folge hat Kussmaul [2]) diese Beobachtung vollständig bestätigen können, so dass er glaubte, den Puls. paradoxus als ein constantes Symptom der schwieligen Mediastino-Pericarditis ansprechen zu dürfen. Es gehören hierher noch die Arbeiten von Kipp [3]) und von Graeffner [4]); im Falle von Kipp reichten die Adhäsionen nicht weit über die Ventrikel hinauf, wogegen in dem von Graeffner beschriebenen die Ursprungsstelle der Aorta von einzelnen Faserzügen umschlossen war. In beiden Fällen war der Nachweis erbracht, dass der Puls. paradoxus auch ohne schwielige Mediastino-Pericarditis zur Beobachtung gelangen könne. Es hatte ausserdem schon Traube [5]) darauf aufmerksam

1) Beitrag zur Diagnose der Mediastinitis. Inaug.-Diss. Tübingen 1856.

2) Ueber schwielige Mediastino-Pericarditis und den paradoxen Puls. Berl. klin. Wochenschr. 1873. No. 37 ff.

3) Ein Fall von schwieliger Mediastino-Pericarditis. Inaug.-Diss. München 1875.

4) Puls. paradoxus bei eitriger Pericarditis und doppelseitiger Pleuropneumonie. Berl. klin. Wochenschr. 1876. No. 27.

5) Berl. klin. Wochenschr. 1874. No. 21.

gemacht, dass auch bei einfacher exsudativer Pericarditis durch Fixirung des Pericards am Zwerchfell, das Herz bei Inspirationen in seinen Contractionen gehemmt werden könne.

In einer ungefähr gleichzeitig erschienenen Arbeit von Bäumler[1]) wird die Sonderung des während der Inspiration aussetzenden Pulses (Pulsus inspiratione intermittens) in zwei Formen klar durchgeführt: In einen solchen, der durch eine Behinderung des freien Luftzutritts zu den Lungen, mit bedeutender Zunahme des negativen Inspirationsdruckes, bedingt ist, und in einen solchen, „welcher durch directe mechanische während der Inspiration zur Geltung kommende, oder durch dieselbe sich steigernde Hindernisse für den freien Abfluss des Blutes durch die Aorta" [2]) hervorgerufen ist. In dem von ihm selbst beobachteten Falle von Pulsus paradoxus fand sich bei der Section keine Mediastino-Pericarditis, sondern hämorrhagische Pericarditis, hämorrhagisches doppelseitiges Pleuraexsudat und nicht blutiger Ascites. Für das Zustandekommen des während der Inspiration aussetzenden Pulses in diesem Falle beschuldigt Bäumler den positiven Ueberdruck unter dem das Herz in Folge des Pleuraexsudates gestanden haben müsse.[3]) Die Zunahme desselben während der Exspiration bedinge einen mangelhaften Blutzufluss zum Herzen, so dass bei Beginn der Inspiration der linke Ventrikel beinahe blutleer sein müsse. Wäre diese Deduction in der That zutreffend, dann müssten zunächst auch schon gegen das Ende der Exspiration zu die Pulse an Grösse bedeutend abnehmen, wovon aber in Bäumler's Curven nichts zu sehen ist[4]); es müsste weiterhin mit der Grösse des positiven Ueberdruckes, d. h. mit der Menge der den Thorax ausfüllenden Exsudatmassen, auch der Pulsus paradoxus an Deutlichkeit zunehmen. In dem weiter oben von mir mitgetheilten Fall, bei dem die linke Lunge vollständig luftleer, die rechte Lunge nur um ein geringes grösser war als die linke, deren Oberlappen gleichfalls luftleer, deren Unterlappen zart durchfeuchtet war[5]), bei dem mithin der positive Ueberdruck im Thorax entschieden grösser war, als in Bäumler's Fall, trat ein Pulsus paradoxus, oder ein während der Inspiration aussetzender Puls niemals auf. Ich habe schon weiter oben (S. 426) die Vermuthung ausgesprochen, dass bei vorhandenem posi-

1) Ueber inspiratorisches Aussetzen des Pulses und den Pulsus paradoxus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 14. 1874.

2) a. a. O. S. 456.

3) a. a. O. S. 465.

4) a. a. O. S. 462.

5) Aus dem Sectionsprotokoll des Prof. Eppinger.

tivem Ueberdruck im Thorax, die Inspiration eher eine Zunahme desselben hervorbringen müsse, da sich der elastische Zug der Lungen bei der bestehenden Compression derselben, oder bei vorhandenen Adhäsionen[1]), nur in sehr geringem Grade entfalten könne, zumal die Forcirung der einzelnen Athemzüge bei derartigen Zuständen eher auf Kosten der Frequenz als auf Kosten der Tiefe vor sich geht. Es ist mithin von vornherein die Ansicht nicht von der Hand zu weisen, dass der vermehrte positive Druck im Thorax das eine Mal während der Inspiration blos die Rückstosswelle, das andere Mal die ganze Pulswelle auszulöschen oder mindestens zu verkleinern im Stande sei; es wird diese Verschiedenheit offenbar von der wechselnden Herzkraft, von dem Eintritt der Inspiration u. s. w. abhängig sein. Ich halte es daher nicht für zulässig, die Veränderungen der respiratorischen Druckverhältnisse, wie sie durch einen positiven Ueberdruck im Thorax bestimmt werden, und den Einfluss derselben auf den Puls in eine Linie zu stellen mit jenen respiratorischen Pulsveränderungen, die durch einen behinderten oder erschwerten Luftzutritt zu den Lungen hervorgerufen werden; es sind hier wesentlich andere, weiter oben angedeutete Verhältnisse in Rechnung zu bringen.

In letzterer Zeit haben endlich Riegel und Sommerbrodt gezeigt, dass Analogien des Puls. paradoxus durch Veränderung der Athmung auch beim Gesunden hervorgebracht werden können. Es empfiehlt daher Riegel[2]) mit Recht beim Constatiren der genannten Pulsart stets auf die Tiefe der Inspirationen zu achten.

Die folgende Beobachtung betrifft einen 73jährigen Mann, der wegen Herzklopfen und Kurzathmigkeit ärztliche Hülfe aufsuchte.

Die Untersuchung ergab ein derart hochgradig ausgebildetes Atherom sämmtlicher peripherer Körperarterien, dass dieselben als harte, rosenkranzförmige Stränge tastbar waren; in beiden Radialarterien war gar kein Puls tastbar, auch graphisch nicht darstellbar. Die Herzdämpfung zeigte sich in Länge und Breite etwas vergrössert, an der Herzspitze zwei dumpfe Töne, an der Aorta ein systolischer nicht scharf begrenzter, dagegen ein diastolischer deutlich klappender sehr stark metallisch klingender, hoher Ton zu hören. Längs der absteigenden Brustaorta wurde ein dumpfes mit der Herzsystole zusammenfallendes Geräusch wahrgenommen. Die Untersuchung der Lungen ergab ausser geringem Tiefstand des Zwerchfelles in Folge leichter Erweiterung der Lungenränder keine Veränderungen. Im Harn kein Eiweiss, kein Hydrops. Die einzelnen Herzschläge folgten vollständig rhythmisch auf einander, nur wäh-

1) Bäumler, a. a. O. Sectionsprotokoll S. 463.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1876. No. 26.

rend sehr tiefer Inspirationen konnte schon mit dem blossen Ohre ein Schwächerwerden der Herzschläge wahrgenommen werden. Die Diagnose wurde demgemäss gestellt auf allgemeime Atherose des gesammten arteriellen Gefässsystems, Atherom der Aortenklappen. Zur Erklärung des ersten diffusen Tones über der Aorta und des Geräusches über der absteigenden Brustaorta wurde auf zwei Möglichkeiten hingewiesen: Entweder waren Rauhigkeiten an der Intima der Aorta Ursache des Geräusches oder es war zur Aneurysmenbildung am Aortenbogen und der absteigenden Brustaorta gekommen. Die Section bestätigte die letzte Vermuthung.

Die sphygmographische Aufnahme, die an verschiedenen Tagen bei verschiedenem Athmungstypus vorgenommen wurde, ergab folgendes Ergebniss [1]: Bei ruhiger Respiration bot die Brachialiscurve (Fig. 6. Taf. VI) sämmtliche Charaktere der Greisenpulscurve, die steile Ascension und die hoch gelegenen Elasticitätsschwankungen und Rückstosswellen (Wolff [2]). Differentialdiagnostisch konnte die Pulscurve nicht benutzt werden, da ja die Curven des Greisenpulses und die bei Hypertrophie des linken Ventrikels und bei Aorteninsufficienz einen gleichen Charakter an sich tragen (Wolff [3]). Die Athembewegungen prägen sich nur undeutlich aus. Liess ich nun den Kranken forcirt athmen, so markirte sich sofort der Einfluss der Athmung deutlicher in der Curve (Fig. 7. Taf. VI). Die auf die Inspiration fallenden Pulswellen sind bedeutend niedriger geworden, haben aber sonst den oben beschriebenen Charakter beibehalten. Figur 8 (Taf. VI) wurde aufgenommen, nachdem der Kranke durch 5 Minuten hindurch tiefe und kurze Inspirationsbewegungen, abwechselnd mit längeren Exspirationen ausgeführt hatte. Der respiratorische Einfluss auf den Puls ist hier in höchst eclatanter Weise ausgeprägt. Beinahe zu jeder Inspiration gehört ein kleiner Puls, der sich an der Curvenbasis befindet, wenn die einsetzende Inspiration gerade an der tiefsten Stelle der Descensionslinie eintritt; dagegen befindet sich der kleinere Puls höher oben, wenn die Inspiration mit der Hälfte, oder dem oberen oder unteren Drittel der Arteriensystole zusammenfällt. Es bietet mithin diese Curve die Eigenthümlichkeit dar, drei verschiedene Pulsgruppen in sich zu vereinigen. Mit Rücksicht auf die während jeder Inspiration abnehmende Grösse des Einzelpulses wird die Curve als Ganzes dem Pulsus paradoxus zugezählt werden müssen. Es handelt sich in derartigen Fällen von

1) Sämmtliche Curven (Fig. 6—10) stammen von der Art. brachialis dextra, da von der Radialis kein Puls aufgenommen werden konnte.

2) a. a. O. S. 30 ff.

3) a. a. O. S. 35.

inspiratorischem Kleinerwerden oder Verschwinden eines Pulses, Formen, die man als Pulsus paradoxus und alternans bezeichnet, gewiss nur um graduelle Unterschiede. Es treten ferner in der Curve die inspiratorischen kleinen Pulse mit den exspiratorischen grossen zu Gruppen zusammen, die durch die inspiratorische Verlängerung der Descensionslinie bedingt werden. Auf diese Weise kommt es zur Bildung von Pulsgruppen, deren Aehnlichkeit mit dem Pulsus alternans (Fig. 8 *I I*) und mit dem Pulsus bigeminus (Fig. 8 Puls bei *E* und *I''*) sehr auffallend ist, wogegen Puls *E'* in seiner Form durch die Exspiration wesentlich modificirt erscheint. Es liefert also dieser Fall ein Beispiel dafür, wie bei ein und derselben Person unter gewissen noch näher zu besprechenden Bedingungen die verschiedenartigsten Pulsvarietäten einfach unter dem Einfluss veränderter Athembewegungen auftreten können. Dass es sich bei dem vorausgehenden Pulsbilde in der That blos um einen respiratorischen Einfluss handelt, lehrt ein Blick auf Fig. 9 (Taf. VI), die unmittelbar nach der vorangehenden aufgenommen wurde, nachdem der Patient durch einige Minuten wieder normale Athemzüge gemacht hatte. Der Einfluss der Respiration ist immer noch zu erkennen, allein von den Unregelmässigkeiten der Figur 8 ist keine Spur mehr vorhanden. Endlich machte ich noch einmal zu Beginn eines asthmatischen Anfalles, deren Zahl und Stärke in den letzten Lebenstagen bedeutend zunahm, den Versuch, das sphygmographische Bild der Brachialis aufzunehmen (Fig. 10. Taf. VI). Auch hier ist deutlich der Charakter des Pulsus paradoxus und eine Andeutung des Pulsus alternans ausgesprochen. Leider konnte ich aber das Zeichnen während des Anfalles nicht lange fortsetzen, da der Kranke absolut nicht im Stande war, während des Anfalles irgend eine ruhige Körperstellung durch einige Zeit festzuhalten. Ich brauche schliesslich wohl kaum zu erwähnen, dass ich während der ganzen Dauer der klinischen Beobachtung dieselben Versuche stets mit ähnlichem Resultate wiederholte. Der Vollständigkeit halber theile ich hier noch den Theil des Sectionsprotokolls (Prof. Eppinger, 27. Juni 1878, Prot.-No. 5702) mit, der auf Herz, Gefässe und Lungen Bezug hat:

Arteria carotis interna ebenso die vertebralis beim Durchschneiden knirschend. Sämmtliche periphere Arterien rigid; die Art. radial. sin. et dextra stellt einen harten Strang dar, der ein Lumen von kaum 2 Mm. besitzt. Herz im Längen- und Breitendurchmesser stark vergrössert, fettreich, horizontal gelagert. Länge des Herzens 12 Ctm., Breite 16 Ctm., wovon auf das rechte Herz 10 Ctm. entfallen. Im rechten Herzen die Musculatur sehr kräftig, ziemlich dunkel gefärbt. Im linken Herzen viel dunkles Blutgerinnsel, Musculatur sehr kräftig; nirgends Zeichen von Ver-

fettung, nur an der Herzspitze etwas sehnig entartet. Mitralklappe schlussfähig nur stellenweise von kalkigen Plättchen durchsetzt, Aortenklappen schlussfähig mit ebenfalls stellenweise von einzelnen kalkigen Plättchen durchsetzt. Die Aorta misst an der Basis 11 Ctm., erweitert sich nach aufwärts des Bogens und bildet vor Beginn eine etwa faustgrosse Ausbuchtung; ihr Umfang daselbst 18 Ctm. Hinter dem Truncus anonymus misst sie 12 Ctm., der Truncus selbst 7 Ctm. Unmittelbar über dem Zwerchfell sitzen mehrere kleinere übereinander stehende aneurysmatische Säckchen auf. Umfang der Aorta beim Durchtritt durch das Zwerchfell 10 Ctm. Das Gewebe der Aorta sehr unelastisch und stark verkalkt; einzelne jener Säckchen erscheinen mit festen Thromben ausgefüllt. Die Aorta abdominalis äusserst rigide, zeigt unmittelbar vor dem Abgange beider Art. renales gleichmässige Ausbuchtungen nach beiden Seiten hin und misst daselbst 18 Ctm. In den Lungen wurde beiderseits ein leichtes Randemphysem und eine hochgradige seröse Durchfeuchtung nachgewiesen. Die P. A. Diagnose lautete: *Rigiditas Aortae et arteriarum omnium. Aneurysmata diffusa Aort. thorac. et abdominal. cum thrombosi sacci aneurysmat. Aort. thorac. desc. Hypertroph. cord. tot. Oedema pulm.*

Es ist zunächst ersichtlich, dass der während der Inspiration kleiner werdende Puls auch in diesem Falle vollständig unabhängig von einer Mediastino-Pericarditis oder Pericarditis allein entstand, sondern dass es sich blos um eine stärkere Entfaltung der Einflüsse der Athmung auf den Puls gehandelt habe; die Möglichkeit zu dieser stärkeren Entfaltung liegt in verschiedenen Eigenthümlichkeiten des Falles begründet. Unter normalen Bedingungen ist, wie aus den Versuchen von Beutner[1]) hervorgeht, der Blutdruck im kleinen Kreislaufe stets ein viel niedrigerer als im grossen. Dieses Resultat, das von Lichtheim[2]) vermittels einer verbesserten Methode bestätigt wurde, gewinnt für unsern Fall eine besondere Bedeutung, wenn man bedenkt, dass in Folge der hohen Kreislaufswiderstände, als deren Ausdruck die so vielfach gebildeten Aneurysmen anzusehen sind, das Herz selbst unter einem sehr hohen Drucke arbeiten musste. Bei der mangelhaften Compensation durch eine elastische Gefässwand (speciell bei dem fehlenden Einfluss der Gefässmusculatur) musste jede auch noch so geringe Blutdruckerniedrigung, wie sie durch die Inspiration bedingt wird, einen grösseren Einfluss auf den Puls ausüben, als unter normalen Verhältnissen, da wir es ja in unserem Falle mit vollständig starren Gefässröhren zu thun hatten, die einer tonischen Erregung wahrscheinlich gar nicht mehr fähig waren. Schon dieser Umstand allein hätte genügen müssen, um bei einem

1) Ueber die Strom- und Druckkräfte des Blutes in der Arteria und Vena pulmonalis. Zeitschr. f. rat. Med. N. F. Bd. 2.

2) a. a. O. S. 31 ff.

Athmungstypus mit vorwaltend erschwerter Inspiration die inspiratorische Blutdruckerniedrigung vorwaltend zum Ausdruck kommen zu lassen. Dazu kommt aber noch folgendes, wie mir scheint, nicht unwichtiges Moment hinzu. Es ist durch Lichtheim bekannt, dass Drucksteigerungen des grossen Kreislaufes ohne jeden Einfluss auf die Blutdruckverhältnisse des kleinen Lungenkreislaufes bleiben, so lange die Druckschwankungen bedingt sind durch den wechselnden Contractionszustand der Gefässmuskeln. „In dem Moment hingegen, wo dieselben herrühren von der wechselnden Energie der Herzthätigkeit, ist auch der Druck in der Lungenarterie an diesen Schwankungen mitbetheiligt." Es musste sich mithin, in Folge der hohen Widerstände im grossen Kreislauf, in der Pulmonalarterie ein verhältnissmässig hoher Blutdruck etablirt haben, der während jeder Inspiration in Folge der Erweiterung der Blutbahn und Zunahme der Widerstände im kleinen Kreislauf (Diesterweg) noch erhöht werden musste. Traten nun auch ausgiebige exspiratorische Bewegungen ein, so fand das im kleinen Kreislauf angehäufte Blut die normalen günstigen Bedingungen zum Abfluss in das linke Herz. Dagegen musste bei länger fortgesetzter forcirter Athmung mit erschwerten Inspirations- und mangelhaften Exspirationsbewegungen eine bedeutende Blutstauung im Lungenkreislauf eintreten, da wegen mangelhafter Exspiration der Abfluss des Blutes durch die Lungenvenen nur in höchst unvollkommener Weise vor sich gehen konnte. Es hatte daher die erschwerte Inspiration indirect einen nachtheiligen Einfluss auf den Füllungsgrad des linken Ventrikels und mithin auch auf die Grösse des Pulses. Als eine positive Bestätigung dieser Ansicht sehe ich den Umstand an, dass sich schon unmittelbar nach den ersten asthmatischen Anfällen, die mit einer Forcirung der Athmung einhergingen, in Folge des hohen Druckes in der Lungenarterie ein Lungenödem einstellte, das sich später verstärkte und dem der Kranke schliesslich auch erlag. Directe Versuche bei angehaltener In- oder Exspiration konnten wegen der sofort eintretenden Kurzathmigkeit gar nicht vorgenommen werden.

Es lassen sich also auch in diesem Falle eine Reihe von Pulsveränderungen in directen Zusammenhang und Abhängigkeit zu den Athembewegungen bringen; es genügt dabei zur Erklärung der Modification des Pulses vollständig die durch die Athmung bedingte mechanische Aenderung der Druck- und Circulationsverhältnisse im Thorax.

Die „reflectorischen Beziehungen zwischen Lunge und Herz" (Hering[1])) sind experimentell am Thiere schon längere Zeit be-

1) Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Bd. 64. II. Abthlg. 1871.

kannt, eine diesbezügliche Beobachtung am Menschen liegt meines Wissens noch nicht vor. Und doch ist es a priori vorauszusehen, dass unter Bedingungen, welche den experimentell erzeugten gleichen oder ihnen doch nahe kommen, auch ähnliche Resultate wie am Thier erhalten werden müssen. Bekanntlich hat Hering (a. a. O.) den Nachweis geliefert, dass es am Hunde gelingt durch ein kräftiges Aufblasen der Lungen eine bedeutende Blutdrucksenkung mit einer auffallenden Beschleunigung der Herzthätigkeit am Kymographion zu verzeichnen. Bei der näheren Untersuchung der Bedingungen, unter denen das Resultat constant eintrat, stellte sich heraus, dass „die Beschleunigung der Herzschläge so zu Stande kommt, dass durch Reizung sensibler Nervenfasern der Lunge die schon bestehende Erregung des cerebralen Centrums der Hemmungsnerven des Herzens herabgesetzt und somit der Tonus der Hemmungsfasern bis zu einem gewissen Grade aufgehoben wird“.[1]) Da die Beschleunigung der Herzschläge nach Durchschneidung beider Vagi, sowie an atropinisirten Thieren nicht auftrat, so war es klar, dass der Reflex auf der Bahn des Vagus vermittelt werden musste. Die Herabsetzung des Blutdruckes ist auf die starke inspiratorische Ausdehnung der Lungen zurückzuführen.

Als Analogon zu diesem Versuche will ich nun folgende Beobachtung hier anführen, die ich Gelegenheit hatte zu Anfang dieses Semesters zu machen. Eine 19jährige Dienstmagd (Hrabě Aloisie, Prot.-No. 3305) suchte wegen heftigen Herzklopfens Spitalshilfe auf und wurde auf die I. med. Klinik aufgenommen. Die Untersuchung ergab eine hochgradige Insufficienz der Mitralklappe mit einer kolossalen Ausdehnung der Herzdämpfung in der Breite; von der Mitte des Sternum bis an die Herzspitze im sechsten Intercostalraum der vorderen Axillarlinie linkerseits wurde die Dämpfung mit 13,5 Ctm. gemessen. Die Herzaction vollständig rhythmisch; nur wenn Patientin eine tiefe Inspiration vollzog, folgten einzelne scheinbar raschere und allmählich schwächer werdende Herzstösse auf einander, deren Zahl zwischen drei und vier schwankte. Bei flacher Respiration war keine Spur einer arhythmischen Herzthätigkeit zu hören; Fig. 11 (Taf. VI) zeigt den Puls bei ruhiger Athmung; er gibt das Bild eines subdicroten, während der Inspiration das eines beinahe vollständig dicroten Pulses, der sonst alle Zeichen des normalen an sich trägt. Liess ich nun die Kranke tief inspiriren, so änderte sich das Bild folgendermaassen (Fig. 12. Taf. VI): Mitten in der vertieften In-

1) a. a. O. S. 17 d. S. A.

spiration (Fig. 12 *I*,) sehen wir eine auffallende Veränderung des Pulses. Gleich zu Anfang der vertieften Einathmung trat eine Blutdrucksenkung mit einer auffallenden Beschleunigung der Pulsschläge ein; bei *E* setzte die Exspiration ein. Die ganze Pulsgruppe *I* (Fig. 12) gibt das ausgesprochene Bild eines Pulsus alternans, d. h. zwei Pulse, von denen der zweite kleiner ist als der vorangehende, von denen der zweite beinahe am Fusspunkte der Descensionslinie des vorangehenden steht und von denen der zweite durch eine längere Pause vom nächstfolgenden getrennt erscheint. Auscultirte ich aber zu gleicher Zeit, als der obigen ähnliche Curven gezeichnet wurden am Herzen, so konnte mit Leichtigkeit constatirt werden, dass in die auf der Curve verzeichneten Pulspausen noch einige Herztöne fielen (in diesem Falle vier), die offenbar zwei zu schwachen Herzactionen entsprachen, um an der Radialis noch einen Puls zu erzeugen. Ich konnte, da, wie ich gleich hier erwähnen will, das ganze eigenthümliche Phänomen nur einige Stunden anhielt, eine sphygmographische Aufnahme der Herzbewegung nicht vornehmen (es stand mir nur ein Marey'scher Apparat zu Gebote), allein aus einer Vergleichung des Pulsbildes mit den auscultatorischen Erscheinungen am Herzen, konnte geschlossen werden, dass während einer vertieften Inspiration mehrere rasch aufeinander folgende sich allmählich abschwächende Herzcontractionen bei niedrigem Blutdruck verzeichnet wurden. Indessen hielt sich die Veränderung des Pulses nicht immer in diesen eben beschriebenen Grenzen, sondern es fiel manchmal am Pulse die lange Pause während einer Inspiration aus, es erschien dann ein unvollständiger Pulsus alternans, dem auch am Herzen blos zwei Contractionen entsprachen (Fig. 13 *I'*, Taf. VI). Die Tiefe der jeweiligen Inspiration schien in diesen Fällen auf das verschiedene Verhalten der Zahl der einzelnen Herzcontractionen von grösstem Einflusse zu sein. Die Kranke behielt jetzt durch einige Zeit eine unregelmässige Athmung bei, wobei normale und forcirte Athemzüge in verschiedenster Art und Weise wechselten. Die Pulsbilder, die während dieser Zeit gezeichnet wurden, entsprachen zum Theil den bereits wiedergegebenen Curven, oder sie entsprachen der Fig. 14 (Taf. VI), von der ich mehrere hinter einander aufnehmen konnte. Es ist auf den ersten Blick ersichtlich, dass zwischen den mit *I I* (Fig. 14) bezeichneten Pulsgruppen noch eine kurze In- und Exspiration liegen; in die verlängerten Pulspausen fielen auch hier mehrere schwächere Herzcontractionen, die sich an der Art. radialis nicht mehr ausprägten. Ich liess hierauf die Kranke, während der Puls verzeichnet wurde, nach Commando athmen und war so glücklich unter vielen miss-

in Betracht kommen müsse. Zunächst muss hervorgehoben werden, dass ein medicamentöser Eingriff nicht vorausgegangen, speciell sei erwähnt, dass durchaus kein in die Gruppe der Herzgifte gehöriges Präparat in Anwendung gekommen war. Die Auffassung der ganzen Erscheinung als eine toxische konnte mithin gar nicht einmal in Frage gezogen werden. Ferner musste auch vollständig abgesehen werden von einer körperlichen Anstrengung und einer davon abhängigen Herzaufregung; überhaupt sprach gegen eine solche die ruhige gleichmässige Herzaction, die nur während der tiefen Athemzüge gestört erschien. Da somit keine allgemeinen Anhaltspunkte zur Erklärung des Pulsphänomens vorlagen, so musste man sich die Frage vorlegen: Inwieweit ist die vorhandene, wenn auch compensirte Mitralinsufficienz an der eigenthümlichen Pulsarhythmie betheiligt? In dieser weiten Fassung kann die Frage nun allerdings nicht scharf beantwortet werden; ich möchte aber darauf aufmerksam machen, dass gerade in letzterer Zeit für die Erklärung des Pulsus bigeminus und alternans vielfach mechanische Circulationsmomente herangezogen wurden, die durch gewisse Störungen in der Klappenthätigkeit des Herzens bedingt wurden; namentlich wurde hier Schlussunfähigkeit der Mitralis berücksichtigt. Schreiber[1]) nimmt verschiedene Ursachen für die Entstehung des Pulsus alternans und bigeminus an; dabei können 1. „Hindernisse und auch hier schon periodisch wechselnde im Mechanismus des Circulationsapparates bestehen; 2. könnte aus irgend welchen Ursachen eine Ungleichheit in der Kraftleistung des Herzens abwechselnd ungleiche Pulse erzeugen".[2]) In die erste Kategorie werden vor allem die bei Mitralfehlern auftretenden Pulsunregelmässigkeiten gezählt. Die durch die Schlussunfähigkeit der zweizipfligen Klappe, namentlich wenn auch Stenosirung des Ostiums dabei besteht, bedingte mangelhafte Füllung des linken Ventrikels muss, wenn die Diastolen zu kurz ausfallen, um eine genügende Füllung des linken Herzens zu Stande kommen zu lassen, nothwendiger Weise einen kleinen Puls bedingen. Es setzt also diese Erklärung für alle jene Fälle, in denen die Pulsi bigemini und alternantes in rasch aufeinander folgenden Perioden erscheinen, einen raschen Wechsel von ausgiebigen und mangelhaften Herzdiastolen voraus, die sich mit solcher Schnelligkeit folgen müssten, dass der eine Puls immer ein normal grosser, der andere ein abnorm kleiner sei. Diese eben erwähnte Anschauung passt scheinbar ganz gut für

1) Ueber den Pulsus alternans. Dieses Archiv. Bd. VII. 1877. S. 317 ff.
2) a. a. O. S. 358.

die Fälle, wo es sich um langsame sporadisch wiederkehrende, durch normale Pulse von einander getrennte raschere und kleinere Contractionen handelt, wie es in meinem Falle wirklich vorhanden war. Man könnte sich daher bewogen fühlen, in der durch die jeweilige Inspiration bedingten rascheren Aufeinanderfolge der einzelnen Herzschläge das ursächliche Moment für die unvollkommenen Herzdiastolen und die kleineren Pulse zu finden. Allein es wäre in diesem Falle vollständig unerklärlich, warum dann nicht bei jeder forcirten Inspiration unserer Patientin das eigenthümliche Pulsphänomen aufgetreten ist, warum es ferner nach so kurzer Zeit vollständig verschwunden war. Es würde mithin der vorliegende Erklärungsversuch viele Eigenthümlichkeiten des Falles, und unter ihnen gerade die wichtigsten durchaus nicht zu deuten im Stande sein, ganz abgesehen davon, dass die Bezeichnung als Pulsus alternans nur in sehr unvollkommenem Maasse, wie bereits erwähnt, für unsern Fall passt.

Ein ähnliches Bewandtniss hat es mit der von Marey[1]) versuchten Erklärung eines dem unsern ähnlichen Pulses, den er experimentell an einem Circulationsapparate erhielt, dessen Mitralklappen zwar schlussfähig, allein zu kurz ausgefallen waren. Demzufolge musste nach einigen normalen Herzcontractionen der auf den Mitralklappen lastende arterielle Druck ein für ihr Spannungsverhältniss zu kräftiger werden, die Klappen selbst mussten dem Drucke nachgeben, ein Theil des Blutes endlich aus dem linken Ventrikel gegen den Vorhof zurückströmen, was sich auscultatorisch durch ein lang gezogenes Geräusch zu erkennen gab, bis der Ueberdruck im linken Ventrikel sich wieder ausgeglichen hatte und die Mitralklappen sich wieder schlossen. Alle die Ventrikelcontractionen jedoch, die während des Offenstehens der Mitralklappen erfolgten, mussten im grossen Kreislauf kleine Pulse bedingen, die regelmässig mit normal grossen abwechselten. So geistreich an und für sich auch diese Erklärung ist, so kann sie gleichfalls für unsern Fall nicht in Anwendung kommen; denn 1. erzeugt eine forcirte Inspirationsbewegung niemals einen arteriellen Ueberdruck im linken Ventrikel und 2. liesse sich das so auffällige Verschwinden der raschern Pulse nach so kurzer Zeit auch in diese Erklärung nicht ungezwungen einfügen.

Mit Berücksichtigung aller dieser Momente glaube ich den Anspruch machen zu dürfen, dass die veränderten mechanischen Cir-

---

1) Pression et vitesse du sang in den Traveaux du laboratoire de M. Marey. 1876. p. 307 sqq.

culationsverhältnisse in Folge des bestehenden Mitralfehlers, für sich allein durchaus nicht genügen können, die Pulsarhythmie unseres Falles vollständig zu erklären. Ich wurde mithin blos durch die Ausschliessung jeder anderen Erklärung auf die allerdings nicht vollständige Aehnlichkeit mit dem Hering'schen Experimente geführt. Es ist wohl selbstverständlich, dass die am Hunde gewonnenen Resultate nicht in ihrem vollen Umfange auf den Menschen werden übertragbar sein; Hering[1]) selbst gibt an, dass bei einzelnen Hunden der Versuch durchaus nicht gelingen will, dass bei einzelnen eine sehr kräftige, bei anderen eine sehr schwache Einblasung erforderlich sei, um den von den sensiblen Lungennerven auf das Herz auszulösenden Reflex hervorzurufen, ohne dass man im Stande wäre den Grund für dieses verschiedene Verhalten nachzuweisen. Für den Menschen macht es mir nach dieser einen Beobachtung den Eindruck, als ob ausser derartigen individuellen Verhältnissen noch andere schwerer zu präcisirende mit in Betracht kämen. Es dürfte zunächst die Annahme gerechtfertigt erscheinen, dass wie bei den meisten Herzfehlern und Zuständen, bei denen das Herz unter einem erhöhten Widerstande arbeitet, so auch in unserem Falle, der gerade bestehende Gleichgewichtszustand zwischen spinalem und intracardialem Herznervensystem einerseits, Herzarbeit und Beschaffenheit des Herzmuskels andererseits nur als ein sehr labiler, äusseren Einflüssen nicht gehörig Stand haltender angesehen werden dürfe. Der geringste Zuwachs an Widerständen auf der einen oder anderen Seite vermag dieses Abhängigkeitsverhältniss zu stören und eine unregelmässige Herzaction hervorzurufen (Nothnagel[2])). Offenbar hat sich nun in unserm Falle das cerebrale Centrum der Hemmungsnerven des Herzens, dessen jeweiliger Erregungszustand nach den Auseinandersetzungen von Hering von grösstem Einflusse für das Zustandekommen des Phänomens ist, in einem derartig günstigen Erregungszustand befunden, als die Pulsarhythmie beobachtet wurde, sei es durch ein Ueberwiegen über das intracardiale Herzhemmungsnervensystem, sei es durch den gerade vorhandenen Erregungszustand beider Centra, sei es durch andere nicht näher zu präcisirende Momente. Die grosse Variabilität aller dieser Zustände bedingte schon nach kurzer Zeit in unserm Falle eine Aenderung des Erregungszustandes des einen oder des anderen Theiles, es trat eine bedeutende Pulsbeschleunigung auf, von der es sich nicht wird entscheiden

1) a. a. O. S. 20. d. S. A.

2) Ueber arhythmische Herzthätigkeit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1875. Bd. 17.

lassen, ob sie auf Rechnung einer erhöhten Erregung des excitomotorischen Herznervensystems oder auf einen veränderten Tonus der Herzhemmungsfasern zu setzen sein wird. Schon in diesem Zustande veränderter Erregbarkeit im Herzen wurde die Beeinflussung der Herzthätigkeit durch die Athmung undeutlicher, das Pulsphänomen demgemäss unklarer, wie Fig. 18 (Taf. VI) beweist. Dazu kam noch die Einwirkung eines directen Herzgiftes, der Digitalis, die neuerdings eine Störung im Erregungszustand des Herzens bedingte, deren Angriffspunkte wir jedoch nach den vorliegenden experimentellen Untersuchungen näher bestimmen können. Von diesen seien hier nur die Arbeiten von Traube [1]), Boehm [2]) und Koppe [3]) erwähnt, aus denen mit Bestimmtheit hervorgeht, dass die nach kleineren Dosen, und nur diese kommen für uns hier in Betracht, auftretende Verlangsamung des Pulses als Ausdruck einer erhöhten Erregung der im Herzen gelegenen Hemmungscentra aufzufassen sei; die zu gleicher Zeit auftretende Steigerung des arteriellen Blutdruckes wird von Traube [4]) auf eine Erregung des musculomotorischen Herznervensystems zurückgeführt, von Boehm [5]), welcher zuerst die specifische Wirkung der Digitalis für den Herzmuskel betonte „auf eine Steigerung der vom einzelnen Herzschlage geleisteten Arbeit, die bei grösseren Gaben allmählich in Abnahme bis Vernichtung der Leistungsfähigkeit des Herzens übergeht". Die durch die Digitalis bewirkte Störung des Erregungszustandes des Herzens hatte mithin für unsern Fall genau dasselbe Resultat, — das Ausbleiben der beschleunigten Herzthätigkeit unter dem Einfluss einer tiefen, langgedehnten Inspiration — wie ihn die Einwirkung des Atropins beim Hunde hervorgebracht hatte (Hering [6])), obzwar der Angriffspunkt beider Gifte ein wesentlich verschiedener ist. Hering glaubt nämlich, gestützt auf den Versuch, dass am atropinisirten Hunde die Reflexerscheinung am Herzen nicht hervorgerufen werden könne, einen wichtigen Stützpunkt für die Ansicht gefunden zu haben, dass die den Reflex vermittelnden centrifugalen Bahnen im Vagus verlaufen. Die Erscheinung am Herzen blieb aus, weil das Atropin die Hemmungsfasern

---

1) Beiträge zur Physiologie und Pathologie. Bd. I. S. 190 ff., Bd. I. S. 252 ff., Bd. I. S. 276 ff., Bd. I. S. 383 ff.

2) Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalins. Arch. f. ges. Physiol. Bd. V. S. 153 ff.

3) Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung des Digitoxins, Digitalis und Digitaleïns. Dieses Archiv. Bd. III. S. 374 ff.

4) a. a. O. S. 274.

5) a. a. O. S. 175.

6) a. a. O. S. 18. d. S. A.

des Herzens lähmt; in unserm Falle blieb die Erscheinung aus, weil zunächst aus unbekannter Ursache eine Störung desjenigen Erregungszustandes des Herzens stattfand, der für die Entstehung des Pulsphänomens der nothwendige war: die Folge davon war eine bedeutende Pulsbeschleunigung; und weil später durch die Einwirkung der Digitalis eine Erhöhung der Erregung des intracardialen Hemmungssystems bedingt wurde, welche durch die in Folge der gedehnten Inspiration bewirkte Herabsetzung der schon bestehenden Erregung des cerebralen Centrums der Hemmungsnerven des Herzens nicht compensirt werden konnte. Es entstand mithin ein Ueberwiegen der durch die intracardialen Hemmungscentra bedingten Erregung (Herabsetzung der Pulsfrequenz), welche der Entstehung des Phänomens scheinbar hinderlich war.

Ich glaube mithin auch in diesem Falle, soweit es eben durch blosse Reflexion ohne Experiment möglich ist, den Nachweis geliefert zu haben, *dass es sich um eine durch die vertiefte Inspiration bewirkte Modification der Herzthätigkeit gehandelt habe, welche durch die mechanischen Momente der Einathmung allein nicht erklärt werden kann, sondern bei der noch nervöse, reflectorisch von den sensiblen Nerven der Lunge hervorgerufene Einflüsse im Spiele waren.*

Ich verhehle mir nun durchaus nicht, dass die Analogie mit dem Hering'schen Experiment, die ich in dem obigen Falle durchzuführen versuchte, durchaus keine vollständige ist. Schon die in meiner Beobachtung stets zum Vorschein kommende Abschwächung der Herzschläge während der Inspiration, ferner das rasche Verschwinden des ganzen Phänomens stellen hinreichende Unterschiede dar. Ich möchte indessen, was die Abschwächung der Herzkraft anbelangt, auf die mächtigen oben angedeuteten Kreislaufswiderstände aufmerksam machen, die in meinem Falle gegeben waren; das rasche Verschwinden der Erscheinung glaube ich bereits früher hinlänglich betont zu haben. Es scheint mir eben, dass unter Berücksichtigung dieser Momente die versuchte Erklärung als ungezwungen wird bezeichnet werden können.

Prag, im Juli 1878.

XXIV.

Aus dem physiologischen Institute zu Erlangen.

Ueber die Einwirkung des Morphins auf die Athmung.

Von

a.-o. Prof. Dr. Wilhelm Filehne.

(Hierzu Tafel VII u. VIII.)

Ueber die Wirkung des Morphins auf die Athmung besteht unter den Autoren und in den Lehrbüchern eine fast vollständige Uebereinstimmung. Alle geben eine Verlangsamung der Athmung an, welche auf einer Abnahme der Erregbarkeit des Athmungscentrums beruht. Namentlich ist dies von Gscheidlen[1]) zuerst betont. Ihm schliessen sich Leichtenstern[2]), von Boeck und Bauer[3]), sowie in neuester Zeit Witkowski[4]) in der Hauptsache an. Leichtenstern hatte ausserdem auch eine bedeutende Abnahme der Athemgrösse, d. h. des inspirirten Volums in der Morphinnarkose ermittelt und auch diese als Folge der Erregbarkeitsverminderung angesehen. Im Anschlusse an diese Erfahrung und an die Beobachtung von Boeck's[5]), dass eine wenn auch sehr geringe Verminderung des Eiweissumsatzes unter dem Morphineinflusse statthabe, konnte man daran denken, dass durch das Morphin eine Verminderung des Stoffwechsels der stickstofffreien Substanzen resp. eine Verringerung der CO_2-Bildung verursacht werde; deshalb prüften von Boeck und Bauer die CO_2-Ausscheidung während der Morphinwirkung; sie fanden, dass diese und also der Stoffwechsel der N-freien Substanzen überhaupt durch das Morphin nicht direct beeinflusst würden. Wo sich Abweichungen von der Norm zeigten, da waren sie durch das Auftreten oder Fehlen von Muskelthätigkeit

1) Unters. a. d. physiol. Labor. in Würzburg. II. (1869) S. 1.
2) Zeitschr. f. Biolog. Bd. VII. (1871) S. 197. (S. 219 ff.)
3) Ibid. Bd. X. (1874) S. 336. (S. 339 ff.)
4) Dies. Arch. Bd. VII. (1877) S. 247. (S. 258).
5) Zeitschr. f. Biolog. Bd. VII. (1871) S. 418. (S. 420 ff.)

verursacht oder es stand doch dieser Erklärung wenigstens nichts im Wege. Somit schien die Einwirkung des Morphins auf die Athmung eine äusserst einfache zu sein. Der Stoffwechsel resp. der durch denselben bedingte Athmungsreiz wurde nicht geändert und die in der Athmung zu beobachtende Veränderung, — die Verlangsamung, — war ausschliesslich auf Erregbarkeitsverminderung des Athmungscentrums zu beziehen. Der Gedanke, dass die Einwirkung des Morphins auf die Athmung den erwähnten Vorstellungen wohl nicht ganz entsprechen möchte, kam mir bei Gelegenheit meiner Untersuchungen über das Cheyne-Stokes'sche Athmungsphänomen.[1]) Dort hatte ich mitgetheilt, dass man mittelst grosser Gaben Morphin und kleiner Mengen Aether oder Chloroform bei Kaninchen und Hunden eine periodische Athmung herbeiführen könne.

Für das Verständniss der Wirkung, die Morphin und Anaesthetica auf die Athmung ausüben, erschien es wünschenswerth, dieser Erscheinung genauer nachzugehen, als ich es damals gethan hatte. Sehr bald zeigte sich, dass die Darreichung der Anaesthetica zur Erzeugung jener Athmungsveränderung überflüssig sei und es schränkte sich daher die Untersuchung auf die Morphinwirkung ein. Bald erkannte ich auch, dass die periodische Athmung nur in frühen Stadien der Vergiftung zu Stande kommt, dass hierbei die Frequenz in toto vermindert ist, und dass zuweilen in diesen frühen Stadien nur die Frequenzabnahme aber keine Periodicität zu beobachten ist. In späteren Stadien, resp. nach grösseren Dosen, nahm die Frequenz dann wieder zu und eine etwa bestehende Periodicität verschwand. An dieses Stadium schloss sich später die Agone, d. h. ein allmähliches Erlahmen der Athmung bis zum Tode an.

Dem entsprechend zerfällt die folgende Mittheilung im Wesentlichen in drei Hauptabschnitte: **I.** Die Wirkung des Morphins im frühen Stadium (verlangsamte, periodische Athmung); **II.** seine Wirkung im späteren Stadium (rhythmische Athmung); **III.** die Agone.

I. Frühes Stadium (periodische resp. verlangsamte Athmung).

In den Veröffentlichungen über das klinische Cheyne-Stokessche Phänomen hatte ich neben anderen Argumenten jene experimentelle Erzeugung einer periodischen Athmung als Stütze einer von mir aufgestellten Theorie aufgeführt und hatte die im Experimente gefundene Periodicität auf die gleichen Vorgänge bezogen, von welchen meiner Ansicht nach das klinische Phänomen abhängig war.

1) Berl. klin. Wochenschr. 1874. No. 13 u. 14. Ebenda No. 33 u. 35.

fettung, nur an der Herzspitze etwas sehnig entartet. Mitralklappe schlussfähig nur stellenweise von kalkigen Plättchen durchsetzt, Aortenklappen schlussfähig mit ebenfalls stellenweise von einzelnen kalkigen Plättchen durchsetzt. Die Aorta misst an der Basis 11 Ctm., erweitert sich nach aufwärts des Bogens und bildet vor Beginn eine etwa faustgrosse Ausbuchtung; ihr Umfang daselbst 18 Ctm. Hinter dem Truncus anonymus misst sie 12 Ctm., der Truncus selbst 7 Ctm. Unmittelbar über dem Zwerchfell sitzen mehrere kleinere übereinander stehende aneurysmatische Säckchen auf. Umfang der Aorta beim Durchtritt durch das Zwerchfell 10 Ctm. Das Gewebe der Aorta sehr unelastisch und stark verkalkt; einzelne jener Säckchen erscheinen mit festen Thromben ausgefüllt. Die Aorta abdominalis äusserst rigide, zeigt unmittelbar vor dem Abgange beider Art. renales gleichmässige Ausbuchtungen nach beiden Seiten hin und misst daselbst 18 Ctm. In den Lungen wurde beiderseits ein leichtes Randemphysem und eine hochgradige seröse Durchfeuchtung nachgewiesen. Die P. A. Diagnose lautete: *Rigiditas Aortae et arteriarum omnium. Aneurysmata diffusa Aort. thorac. et abdominal. cum thrombosi sacci aneurysmat. Aort. thorac. desc. Hypertroph. cord. tot. Oedema pulm.*

Es ist zunächst ersichtlich, dass der während der Inspiration kleiner werdende Puls auch in diesem Falle vollständig unabhängig von einer Mediastino-Pericarditis oder Pericarditis allein entstand, sondern dass es sich blos um eine stärkere Entfaltung der Einflüsse der Athmung auf den Puls gehandelt habe; die Möglichkeit zu dieser stärkeren Entfaltung liegt in verschiedenen Eigenthümlichkeiten des Falles begründet. Unter normalen Bedingungen ist, wie aus den Versuchen von Beutner[1]) hervorgeht, der Blutdruck im kleinen Kreislaufe stets ein viel niedrigerer als im grossen. Dieses Resultat, das von Lichtheim[2]) vermittels einer verbesserten Methode bestätigt wurde, gewinnt für unsern Fall eine besondere Bedeutung, wenn man bedenkt, dass in Folge der hohen Kreislaufswiderstände, als deren Ausdruck die so vielfach gebildeten Aneurysmen anzusehen sind, das Herz selbst unter einem sehr hohen Drucke arbeiten musste. Bei der mangelhaften Compensation durch eine elastische Gefässwand (speciell bei dem fehlenden Einfluss der Gefässmusculatur) musste jede auch noch so geringe Blutdruckerniedrigung, wie sie durch die Inspiration bedingt wird, einen grösseren Einfluss auf den Puls ausüben, als unter normalen Verhältnissen, da wir es ja in unserem Falle mit vollständig starren Gefässröhren zu thun hatten, die einer tonischen Erregung wahrscheinlich gar nicht mehr fähig waren. Schon dieser Umstand allein hätte genügen müssen, um bei einem

---

1) Ueber die Strom- und Druckkräfte des Blutes in der Arteria und Vena pulmonalis. Zeitschr. f. rat. Med. N. F. Bd. 2.

2) a. a. O. S. 31 ff.

Athmungstypus mit vorwaltend erschwerter Inspiration die inspiratorische Blutdruckerniedrigung vorwaltend zum Ausdruck kommen zu lassen. Dazu kommt aber noch folgendes, wie mir scheint, nicht unwichtiges Moment hinzu. Es ist durch Lichtheim bekannt, dass Drucksteigerungen des grossen Kreislaufes ohne jeden Einfluss auf die Blutdruckverhältnisse des kleinen Lungenkreislaufes bleiben, so lange die Druckschwankungen bedingt sind durch den wechselnden Contractionszustand der Gefässmuskeln. „In dem Moment hingegen, wo dieselben herrühren von der wechselnden Energie der Herzthätigkeit, ist auch der Druck in der Lungenarterie an diesen Schwankungen mitbetheiligt.“ Es musste sich mithin, in Folge der hohen Widerstände im grossen Kreislauf, in der Pulmonalarterie ein verhältnissmässig hoher Blutdruck etablirt haben, der während jeder Inspiration in Folge der Erweiterung der Blutbahn und Zunahme der Widerstände im kleinen Kreislauf (Diesterweg) noch erhöht werden musste. Traten nun auch ausgiebige exspiratorische Bewegungen ein, so fand das im kleinen Kreislauf angehäufte Blut die normalen günstigen Bedingungen zum Abfluss in das linke Herz. Dagegen musste bei länger fortgesetzter forcirter Athmung mit erschwerten Inspirations- und mangelhaften Exspirationsbewegungen eine bedeutende Blutstauung im Lungenkreislauf eintreten, da wegen mangelhafter Exspiration der Abfluss des Blutes durch die Lungenvenen nur in höchst unvollkommener Weise vor sich gehen konnte. Es hatte daher die erschwerte Inspiration indirect einen nachtheiligen Einfluss auf den Füllungsgrad des linken Ventrikels und mithin auch auf die Grösse des Pulses. Als eine positive Bestätigung dieser Ansicht sehe ich den Umstand an, dass sich schon unmittelbar nach den ersten asthmatischen Anfällen, die mit einer Forcirung der Athmung einhergingen, in Folge des hohen Druckes in der Lungenarterie ein Lungenödem einstellte, das sich später verstärkte und dem der Kranke schliesslich auch erlag. Directe Versuche bei angehaltener In- oder Exspiration konnten wegen der sofort eintretenden Kurzathmigkeit gar nicht vorgenommen werden.

Es lassen sich also auch in diesem Falle eine Reihe von Pulsveränderungen in directen Zusammenhang und Abhängigkeit zu den Athembewegungen bringen; es genügt dabei zur Erklärung der Modification des Pulses vollständig die durch die Athmung bedingte mechanische Aenderung der Druck- und Circulationsverhältnisse im Thorax.

Die „reflectorischen Beziehungen zwischen Lunge und Herz“ (Hering[1]) sind experimentell am Thiere schon längere Zeit be-

1) Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Bd. 64. II. Abthlg. 1871.

kannt, eine diesbezügliche Beobachtung am Menschen liegt meines Wissens noch nicht vor. Und doch ist es a priori vorauszusehen, dass unter Bedingungen, welche den experimentell erzeugten gleichen oder ihnen doch nahe kommen, auch ähnliche Resultate wie am Thier erhalten werden müssen. Bekanntlich hat Hering (a. a. O.) den Nachweis geliefert, dass es am Hunde gelingt durch ein kräftiges Aufblasen der Lungen eine bedeutende Blutdrucksenkung mit einer auffallenden Beschleunigung der Herzthätigkeit am Kymographion zu verzeichnen. Bei der näheren Untersuchung der Bedingungen, unter denen das Resultat constant eintrat, stellte sich heraus, dass „die Beschleunigung der Herzschläge so zu Stande kommt, dass durch Reizung sensibler Nervenfasern der Lunge die schon bestehende Erregung des cerebralen Centrums der Hemmungsnerven des Herzens herabgesetzt und somit der Tonus der Hemmungsfasern bis zu einem gewissen Grade aufgehoben wird".[1]) Da die Beschleunigung der Herzschläge nach Durchschneidung beider Vagi, sowie an atropinisirten Thieren nicht auftrat, so war es klar, dass der Reflex auf der Bahn des Vagus vermittelt werden musste. Die Herabsetzung des Blutdruckes ist auf die starke inspiratorische Ausdehnung der Lungen zurückzuführen.

Als Analogon zu diesem Versuche will ich nun folgende Beobachtung hier anführen, die ich Gelegenheit hatte zu Anfang dieses Semesters zu machen. Eine 19jährige Dienstmagd (Hrabě Aloisie, Prot.-No. 3305) suchte wegen heftigen Herzklopfens Spitalshilfe auf und wurde auf die I. med. Klinik aufgenommen. Die Untersuchung ergab eine hochgradige Insufficienz der Mitralklappe mit einer kolossalen Ausdehnung der Herzdämpfung in der Breite; von der Mitte des Sternum bis an die Herzspitze im sechsten Intercostalraum der vorderen Axillarlinie linkerseits wurde die Dämpfung mit 13,5 Ctm. gemessen. Die Herzaction vollständig rhythmisch; nur wenn Patientin eine tiefe Inspiration vollzog, folgten einzelne scheinbar raschere und allmählich schwächer werdende Herzstösse auf einander, deren Zahl zwischen drei und vier schwankte. Bei flacher Respiration war keine Spur einer arhythmischen Herzthätigkeit zu hören; Fig. 11 (Taf. VI) zeigt den Puls bei ruhiger Athmung; er gibt das Bild eines subdicroten, während der Inspiration das eines beinahe vollständig dicroten Pulses, der sonst alle Zeichen des normalen an sich trägt. Liess ich nun die Kranke tief inspiriren, so änderte sich das Bild folgendermaassen (Fig. 12. Taf. VI): Mitten in der vertieften In-

1) a. a. O. S. 17 d. S. A.

spiration (Fig. 12 *I*,) sehen wir eine auffallende Veränderung des Pulses. Gleich zu Anfang der vertieften Einathmung trat eine Blutdrucksenkung mit einer auffallenden Beschleunigung der Pulsschläge ein; bei *E* setzte die Exspiration ein. Die ganze Pulsgruppe *I* (Fig. 12) gibt das ausgesprochene Bild eines Pulsus alternans, d. h. zwei Pulse, von denen der zweite kleiner ist als der vorangehende, von denen der zweite beinahe am Fusspunkte der Descensionslinie des vorangehenden steht und von denen der zweite durch eine längere Pause vom nächstfolgenden getrennt erscheint. Auscultirte ich aber zu gleicher Zeit, als der obigen ähnliche Curven gezeichnet wurden am Herzen, so konnte mit Leichtigkeit constatirt werden, dass in die auf der Curve verzeichneten Pulspausen noch einige Herztöne fielen (in diesem Falle vier), die offenbar zwei zu schwachen Herzactionen entsprachen, um an der Radialis noch einen Puls zu erzeugen. Ich konnte, da, wie ich gleich hier erwähnen will, das ganze eigenthümliche Phänomen nur einige Stunden anhielt, eine sphygmographische Aufnahme der Herzbewegung nicht vornehmen (es stand mir nur ein Marey'scher Apparat zu Gebote), allein aus einer Vergleichung des Pulsbildes mit den auscultatorischen Erscheinungen am Herzen, konnte geschlossen werden, dass während einer vertieften Inspiration mehrere rasch aufeinander folgende sich allmählich abschwächende Herzcontractionen bei niedrigem Blutdruck verzeichnet wurden. Indessen hielt sich die Veränderung des Pulses nicht immer in diesen eben beschriebenen Grenzen, sondern es fiel manchmal am Pulse die lange Pause während einer Inspiration aus, es erschien dann ein unvollständiger Pulsus alternans, dem auch am Herzen blos zwei Contractionen entsprachen (Fig. 13 *I'*, Taf. VI). Die Tiefe der jeweiligen Inspiration schien in diesen Fällen auf das verschiedene Verhalten der Zahl der einzelnen Herzcontractionen von grösstem Einflusse zu sein. Die Kranke behielt jetzt durch einige Zeit eine unregelmässige Athmung bei, wobei normale und forcirte Athemzüge in verschiedenster Art und Weise wechselten. Die Pulsbilder, die während dieser Zeit gezeichnet wurden, entsprachen zum Theil den bereits wiedergegebenen Curven, oder sie entsprachen der Fig. 14 (Taf. VI), von der ich mehrere hinter einander aufnehmen konnte. Es ist auf den ersten Blick ersichtlich, dass zwischen den mit *I I* (Fig. 14) bezeichneten Pulsgruppen noch eine kurze In- und Exspiration liegen; in die verlängerten Pulspausen fielen auch hier mehrere schwächere Herzcontractionen, die sich an der Art. radialis nicht mehr ausprägten. Ich liess hierauf die Kranke, während der Puls verzeichnet wurde, nach Commando athmen und war so glücklich unter vielen miss-

lungenen Versuchen einzelne brauchbare erhalten zu haben, die ich in Fig. 15, 16 und 17 (Taf. VI) mittheile. Man kann aus ihnen die Ueberzeugung gewinnen, wie prompt die jedesmalige inspiratorische Aufblasung der Lunge von einer Blutdrucksenkung und Pulsbeschleunigung gefolgt waren, die in der Pulscurve den Charakter des Pulsus alternans paradoxus, wenn ich diesen Ausdruck gebrauchen darf, bedingen: das Paradoxe liegt eben darin, dass einzelne schwächere Herzcontractionen im Pulse nicht zum Ausdruck kommen. Diese Eigenthümlichkeit des Pulses hielt ungefähr durch eine ganze Stunde an, die zu fortlaufenden sphygmographischen Aufnahmen verwendet wurde. Nach dieser Zeit war das Phänomen vollständig verschwunden, weder tiefe In- noch tiefe Exspirationen brachten die beschriebenen Veränderungen am Pulse hervor. Dafür war aber plötzlich ein äusserst heftiges Angst- und Beklemmungsgefühl auf der Brust aufgetreten, die Pulsfrequenz hatte sich bis auf 110 in der Minute gehoben; Patientin war nicht im Stande eine ruhige Lage im Bette durch einige Zeit festzuhalten, so dass mit dem Sphygmographiren pausirt werden musste. Ein genügender Erklärungsgrund für diese Veränderungen liess sich nicht nachweisen. Die Kranke hatte das Bett nicht verlassen, auch sonst keine gemüthliche Aufregung gehabt und hatte sich überhaupt in der kurzen Zeit seit dem Nachweis des veränderten Pulses sich durchaus keinen die Herzaction beeinflussenden Schädlichkeiten ausgesetzt. Durch directe Auscultation und Palpation am Herzen war ich nicht im Stande einen Einfluss der Athmung auf den Herzrhythmus zu constatiren. Es wurden zehn Tropfen von Tinct. digit. gereicht und nach circa einer Stunde hatte sich die Herzthätigkeit derart beruhigt, dass noch einige Curven bei tiefer Inspiration aufgenommen werden konnten; sie zeigten sämmtlich mehr weniger den Charakter der Fig. 18 (Taf. VI): es fiel auf jede tiefere Inspiration nur ein schwächerer Herzschlag. Nach einer weiteren Stunde war der Puls vollständig regelmässig, es gelang durchaus nicht mehr den beschriebenen Rhythmus hervorzurufen. Patientin blieb noch 14 Tage in meiner Beobachtung, auch hatte ich Gelegenheit die Kranke 4 Wochen später nochmals zu sehen, der Puls zeigte sich aber vollständig rhythmisch auch während tiefer Athemzüge erschienen die eben beschriebenen Veränderungen nicht mehr.

Da das ganze eben geschilderte Pulsphänomen nur von kurzer Dauer war und nicht willkürlich durch den Einfluss der veränderten Athembewegungen zu einer anderen Zeit hervorgerufen werden konnte, so war es sofort klar, dass hier noch ein anderes Moment als blos die ausschliessliche Abhängigkeit von der forcirten Athembewegung

in Betracht kommen müsse. Zunächst muss hervorgehoben werden, dass ein medicamentöser Eingriff nicht vorausgegangen, speciell sei erwähnt, dass durchaus kein in die Gruppe der Herzgifte gehöriges Präparat in Anwendung gekommen war. Die Auffassung der ganzen Erscheinung als eine toxische konnte mithin gar nicht einmal in Frage gezogen werden. Ferner musste auch vollständig abgesehen werden von einer körperlichen Anstrengung und einer davon abhängigen Herzaufregung; überhaupt sprach gegen eine solche die ruhige gleichmässige Herzaction, die nur während der tiefen Athemzüge gestört erschien. Da somit keine allgemeinen Anhaltspunkte zur Erklärung des Pulsphänomens vorlagen, so musste man sich die Frage vorlegen: Inwieweit ist die vorhandene, wenn auch compensirte Mitralinsufficienz an der eigenthümlichen Pulsarhythmie betheiligt? In dieser weiten Fassung kann die Frage nun allerdings nicht scharf beantwortet werden; ich möchte aber darauf aufmerksam machen, dass gerade in letzterer Zeit für die Erklärung des Pulsus bigeminus und alternans vielfach mechanische Circulationsmomente herangezogen wurden, die durch gewisse Störungen in der Klappenthätigkeit des Herzens bedingt wurden; namentlich wurde hier Schlussunfähigkeit der Mitralis berücksichtigt. Schreiber[1]) nimmt verschiedene Ursachen für die Entstehung des Pulsus alternans und bigeminus an; dabei können 1. „Hindernisse und auch hier schon periodisch wechselnde im Mechanismus des Circulationsapparates bestehen; 2. könnte aus irgend welchen Ursachen eine Ungleichheit in der Kraftleistung des Herzens abwechselnd ungleiche Pulse erzeugen".[2]) In die erste Kategorie werden vor allem die bei Mitralfehlern auftretenden Pulsunregelmässigkeiten gezählt. Die durch die Schlussunfähigkeit der zweizipfligen Klappe, namentlich wenn auch Stenosirung des Ostiums dabei besteht, bedingte mangelhafte Füllung des linken Ventrikels muss, wenn die Diastolen zu kurz ausfallen, um eine genügende Füllung des linken Herzens zu Stande kommen zu lassen, nothwendiger Weise einen kleinen Puls bedingen. Es setzt also diese Erklärung für alle jene Fälle, in denen die Pulsi bigemini und alternantes in rasch aufeinander folgenden Perioden erscheinen, einen raschen Wechsel von ausgiebigen und mangelhaften Herzdiastolen voraus, die sich mit solcher Schnelligkeit folgen müssten, dass der eine Puls immer ein normal grosser, der andere ein abnorm kleiner sei. Diese eben erwähnte Anschauung passt scheinbar ganz gut für

1) Ueber den Pulsus alternans. Dieses Archiv. Bd. VII. 1877. S. 317 ff.
2) a. a. O. S. 358.

die Fälle, wo es sich um langsame sporadisch wiederkehrende, durch normale Pulse von einander getrennte raschere und kleinere Contractionen handelt, wie es in meinem Falle wirklich vorhanden war. Man könnte sich daher bewogen fühlen, in der durch die jeweilige Inspiration bedingten rascheren Aufeinanderfolge der einzelnen Herzschläge das ursächliche Moment für die unvollkommenen Herzdiastolen und die kleineren Pulse zu finden. Allein es wäre in diesem Falle vollständig unerklärlich, warum dann nicht bei jeder forcirten Inspiration unserer Patientin das eigenthümliche Pulsphänomen aufgetreten ist, warum es ferner nach so kurzer Zeit vollständig verschwunden war. Es würde mithin der vorliegende Erklärungsversuch viele Eigenthümlichkeiten des Falles, und unter ihnen gerade die wichtigsten durchaus nicht zu deuten im Stande sein, ganz abgesehen davon, dass die Bezeichnung als Pulsus alternans nur in sehr unvollkommenem Maasse, wie bereits erwähnt, für unsern Fall passt.

Ein ähnliches Bewandtniss hat es mit der von Marey[1]) versuchten Erklärung eines dem unsern ähnlichen Pulses, den er experimentell an einem Circulationsapparate erhielt, dessen Mitralklappen zwar schlussfähig, allein zu kurz ausgefallen waren. Demzufolge musste nach einigen normalen Herzcontractionen der auf den Mitralklappen lastende arterielle Druck ein für ihr Spannungsverhältniss zu kräftiger werden, die Klappen selbst mussten dem Drucke nachgeben, ein Theil des Blutes endlich aus dem linken Ventrikel gegen den Vorhof zurückströmen, was sich auscultatorisch durch ein lang gezogenes Geräusch zu erkennen gab, bis der Ueberdruck im linken Ventrikel sich wieder ausgeglichen hatte und die Mitralklappen sich wieder schlossen. Alle die Ventrikelcontractionen jedoch, die während des Offenstehens der Mitralklappen erfolgten, mussten im grossen Kreislauf kleine Pulse bedingen, die regelmässig mit normal grossen abwechselten. So geistreich an und für sich auch diese Erklärung ist, so kann sie gleichfalls für unsern Fall nicht in Anwendung kommen; denn 1. erzeugt eine forcirte Inspirationsbewegung niemals einen arteriellen Ueberdruck im linken Ventrikel und 2. liesse sich das so auffällige Verschwinden der raschern Pulse nach so kurzer Zeit auch in diese Erklärung nicht ungezwungen einfügen.

Mit Berücksichtigung aller dieser Momente glaube ich den Anspruch machen zu dürfen, dass die veränderten mechanischen Cir-

---

1) Pression et vitesse du sang in den Traveaux du laboratoire de M. Marey. 1876. p. 307 sqq.

culationsverhältnisse in Folge des bestehenden Mitralfehlers, für sich allein durchaus nicht genügen können, die Pulsarhythmie unseres Falles vollständig zu erklären. Ich wurde mithin blos durch die Ausschliessung jeder anderen Erklärung auf die allerdings nicht vollständige Aehnlichkeit mit dem Hering'schen Experimente geführt. Es ist wohl selbstverständlich, dass die am Hunde gewonnenen Resultate nicht in ihrem vollen Umfange auf den Menschen werden übertragbar sein; Hering[1]) selbst gibt an, dass bei einzelnen Hunden der Versuch durchaus nicht gelingen will, dass bei einzelnen eine sehr kräftige, bei anderen eine sehr schwache Einblasung erforderlich sei, um den von den sensiblen Lungennerven auf das Herz auszulösenden Reflex hervorzurufen, ohne dass man im Stande wäre den Grund für dieses verschiedene Verhalten nachzuweisen. Für den Menschen macht es mir nach dieser einen Beobachtung den Eindruck, als ob ausser derartigen individuellen Verhältnissen noch andere schwerer zu präcisirende mit in Betracht kämen. Es dürfte zunächst die Annahme gerechtfertigt erscheinen, dass wie bei den meisten Herzfehlern und Zuständen, bei denen das Herz unter einem erhöhten Widerstande arbeitet, so auch in unserem Falle, der gerade bestehende Gleichgewichtszustand zwischen spinalem und intracardialem Herznervensystem einerseits, Herzarbeit und Beschaffenheit des Herzmuskels andererseits nur als ein sehr labiler, äusseren Einflüssen nicht gehörig Stand haltender angesehen werden dürfe. Der geringste Zuwachs an Widerständen auf der einen oder anderen Seite vermag dieses Abhängigkeitsverhältniss zu stören und eine unregelmässige Herzaction hervorzurufen (Nothnagel[2])). Offenbar hat sich nun in unserm Falle das cerebrale Centrum der Hemmungsnerven des Herzens, dessen jeweiliger Erregungszustand nach den Auseinandersetzungen von Hering von grösstem Einflusse für das Zustandekommen des Phänomens ist, in einem derartig günstigen Erregungszustand befunden, als die Pulsarhythmie beobachtet wurde, sei es durch ein Ueberwiegen über das intracardiale Herzhemmungsnervensystem, sei es durch den gerade vorhandenen Erregungszustand beider Centra, sei es durch andere nicht näher zu präcisirende Momente. Die grosse Variabilität aller dieser Zustände bedingte schon nach kurzer Zeit in unserm Falle eine Aenderung des Erregungszustandes des einen oder des anderen Theiles, es trat eine bedeutende Pulsbeschleunigung auf, von der es sich nicht wird entscheiden

1) a. a. O. S. 20. d. S. A.

2) Ueber arhythmische Herzthätigkeit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1875. Bd. 17.

lassen, ob sie auf Rechnung einer erhöhten Erregung des excitomotorischen Herznervensystems oder auf einen veränderten Tonus der Herzhemmungsfasern zu setzen sein wird. Schon in diesem Zustande veränderter Erregbarkeit im Herzen wurde die Beeinflussung der Herzthätigkeit durch die Athmung undeutlicher, das Pulsphänomen demgemäss unklarer, wie Fig. 18 (Taf. VI) beweist. Dazu kam noch die Einwirkung eines directen Herzgiftes, der Digitalis, die neuerdings eine Störung im Erregungszustand des Herzens bedingte, deren Angriffspunkte wir jedoch nach den vorliegenden experimentellen Untersuchungen näher bestimmen können. Von diesen seien hier nur die Arbeiten von Traube[1]), Boehm[2]) und Koppe[3]) erwähnt, aus denen mit Bestimmtheit hervorgeht, dass die nach kleineren Dosen, und nur diese kommen für uns hier in Betracht, auftretende Verlangsamung des Pulses als Ausdruck einer erhöhten Erregung der im Herzen gelegenen Hemmungscentra aufzufassen sei; die zu gleicher Zeit auftretende Steigerung des arteriellen Blutdruckes wird von Traube[4]) auf eine Erregung des musculomotorischen Herznervensystems zurückgeführt, von Boehm[5]), welcher zuerst die specifische Wirkung der Digitalis für den Herzmuskel betonte „auf eine Steigerung der vom einzelnen Herzschlage geleisteten Arbeit, die bei grösseren Gaben allmählich in Abnahme bis Vernichtung der Leistungsfähigkeit des Herzens übergeht". Die durch die Digitalis bewirkte Störung des Erregungszustandes des Herzens hatte mithin für unsern Fall genau dasselbe Resultat, — das Ausbleiben der beschleunigten Herzthätigkeit unter dem Einfluss einer tiefen, langgedehnten Inspiration — wie ihn die Einwirkung des Atropins beim Hunde hervorgebracht hatte (Hering[6])), obzwar der Angriffspunkt beider Gifte ein wesentlich verschiedener ist. Hering glaubt nämlich, gestützt auf den Versuch, dass am atropinisirten Hunde die Reflexerscheinung am Herzen nicht hervorgerufen werden könne, einen wichtigen Stützpunkt für die Ansicht gefunden zu haben, dass die den Reflex vermittelnden centrifugalen Bahnen im Vagus verlaufen. Die Erscheinung am Herzen blieb aus, weil das Atropin die Hemmungsfasern

1) Beiträge zur Physiologie und Pathologie. Bd. I. S. 190 ff., Bd. I. S. 252 ff., Bd. I. S. 276 ff., Bd. I. S. 383 ff.

2) Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalins. Arch. f. ges. Physiol. Bd. V. S. 153 ff.

3) Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung des Digitoxins, Digitalis und Digitaleïns. Dieses Archiv. Bd. III. S. 374 ff.

4) a. a. O. S. 274.

5) a. a. O. S. 175.

6) a. a. O. S. 18. d. S. A.

des Herzens lähmt; in unserm Falle blieb die Erscheinung aus, weil zunächst aus unbekannter Ursache eine Störung desjenigen Erregungszustandes des Herzens stattfand, der für die Entstehung des Pulsphänomens der nothwendige war: die Folge davon war eine bedeutende Pulsbeschleunigung; und weil später durch die Einwirkung der Digitalis eine Erhöhung der Erregung des intracardialen Hemmungssystems bedingt wurde, welche durch die in Folge der gedehnten Inspiration bewirkte Herabsetzung der schon bestehenden Erregung des cerebralen Centrums der Hemmungsnerven des Herzens nicht compensirt werden konnte. Es entstand mithin ein Ueberwiegen der durch die intracardialen Hemmungscentra bedingten Erregung (Herabsetzung der Pulsfrequenz), welche der Entstehung des Phänomens scheinbar hinderlich war.

Ich glaube mithin auch in diesem Falle, soweit es eben durch blosse Reflexion ohne Experiment möglich ist, den Nachweis geliefert zu haben, *dass es sich um eine durch die vertiefte Inspiration bewirkte Modification der Herzthätigkeit gehandelt habe, welche durch die mechanischen Momente der Einathmung allein nicht erklärt werden kann, sondern bei der noch nervöse, reflectorisch von den sensiblen Nerven der Lunge hervorgerufene Einflüsse im Spiele waren.*

Ich verhehle mir nun durchaus nicht, dass die Analogie mit dem Hering'schen Experiment, die ich in dem obigen Falle durchzuführen versuchte, durchaus keine vollständige ist. Schon die in meiner Beobachtung stets zum Vorschein kommende Abschwächung der Herzschläge während der Inspiration, ferner das rasche Verschwinden des ganzen Phänomens stellen hinreichende Unterschiede dar. Ich möchte indessen, was die Abschwächung der Herzkraft anbelangt, auf die mächtigen oben angedeuteten Kreislaufswiderstände aufmerksam machen, die in meinem Falle gegeben waren; das rasche Verschwinden der Erscheinung glaube ich bereits früher hinlänglich betont zu haben. Es scheint mir eben, dass unter Berücksichtigung dieser Momente die versuchte Erklärung als ungezwungen wird bezeichnet werden können.

Prag, im Juli 1878.

XXIV.

Aus dem physiologischen Institute zu Erlangen.

Ueber die Einwirkung des Morphins auf die Athmung.

Von

a.-o. Prof. Dr. Wilhelm Filehne.

(Hierzu Tafel VII u. VIII.)

Ueber die Wirkung des Morphins auf die Athmung besteht unter den Autoren und in den Lehrbüchern eine fast vollständige Uebereinstimmung. Alle geben eine Verlangsamung der Athmung an, welche auf einer Abnahme der Erregbarkeit des Athmungscentrums beruht. Namentlich ist dies von Gscheidlen[1]) zuerst betont. Ihm schliessen sich Leichtenstern[2]), von Boeck und Bauer[3]), sowie in neuester Zeit Witkowski[4]) in der Hauptsache an. Leichtenstern hatte ausserdem auch eine bedeutende Abnahme der Athemgrösse, d. h. des inspirirten Volums in der Morphinnarkose ermittelt und auch diese als Folge der Erregbarkeitsverminderung angesehen. Im Anschlusse an diese Erfahrung und an die Beobachtung von Boeck's[5]), dass eine wenn auch sehr geringe Verminderung des Eiweissumsatzes unter dem Morphineinflusse statthabe, konnte man daran denken, dass durch das Morphin eine Verminderung des Stoffwechsels der stickstofffreien Substanzen resp. eine Verringerung der CO_2-Bildung verursacht werde; deshalb prüften von Boeck und Bauer die CO_2-Ausscheidung während der Morphinwirkung; sie fanden, dass diese und also der Stoffwechsel der N-freien Substanzen überhaupt durch das Morphin nicht direct beeinflusst würden. Wo sich Abweichungen von der Norm zeigten, da waren sie durch das Auftreten oder Fehlen von Muskelthätigkeit

1) Unters. a. d. physiol. Labor. in Würzburg. II. (1869) S. 1.
2) Zeitschr. f. Biolog. Bd. VII. (1871) S. 197. (S. 219 ff.)
3) Ibid. Bd. X. (1874) S. 336. (S. 339 ff.)
4) Dies. Arch. Bd. VII. (1877) S. 247. (S. 258).
5) Zeitschr. f. Biolog. Bd. VII. (1871) S. 418. (S. 420 ff.)

verursacht oder es stand doch dieser Erklärung wenigstens nichts im Wege. Somit schien die Einwirkung des Morphins auf die Athmung eine äusserst einfache zu sein. Der Stoffwechsel resp. der durch denselben bedingte Athmungsreiz wurde nicht geändert und die in der Athmung zu beobachtende Veränderung, — die Verlangsamung, — war ausschliesslich auf Erregbarkeitsverminderung des Athmungscentrums zu beziehen. Der Gedanke, dass die Einwirkung des Morphins auf die Athmung den erwähnten Vorstellungen wohl nicht ganz entsprechen möchte, kam mir bei Gelegenheit meiner Untersuchungen über das Cheyne-Stokes'sche Athmungsphänomen.[1]) Dort hatte ich mitgetheilt, dass man mittelst grosser Gaben Morphin und kleiner Mengen Aether oder Chloroform bei Kaninchen und Hunden eine periodische Athmung herbeiführen könne.

Für das Verständniss der Wirkung, die Morphin und Anaesthetica auf die Athmung ausüben, erschien es wünschenswerth, dieser Erscheinung genauer nachzugehen, als ich es damals gethan hatte. Sehr bald zeigte sich, dass die Darreichung der Anaesthetica zur Erzeugung jener Athmungsveränderung überflüssig sei und es schränkte sich daher die Untersuchung auf die Morphinwirkung ein. Bald erkannte ich auch, dass die periodische Athmung nur in frühen Stadien der Vergiftung zu Stande kommt, dass hierbei die Frequenz in toto vermindert ist, und dass zuweilen in diesen frühen Stadien nur die Frequenzabnahme aber keine Periodicität zu beobachten ist. In späteren Stadien, resp. nach grösseren Dosen, nahm die Frequenz dann wieder zu und eine etwa bestehende Periodicität verschwand. An dieses Stadium schloss sich später die Agone, d. h. ein allmähliches Erlahmen der Athmung bis zum Tode an.

Dem entsprechend zerfällt die folgende Mittheilung im Wesentlichen in drei Hauptabschnitte: I. Die Wirkung des Morphins im frühen Stadium (verlangsamte, periodische Athmung); II. seine Wirkung im späteren Stadium (rhythmische Athmung); III. die Agone.

I. Frühes Stadium (periodische resp. verlangsamte Athmung).

In den Veröffentlichungen über das klinische Cheyne-Stokessche Phänomen hatte ich neben anderen Argumenten jene experimentelle Erzeugung einer periodischen Athmung als Stütze einer von mir aufgestellten Theorie aufgeführt und hatte die im Experimente gefundene Periodicität auf die gleichen Vorgänge bezogen, von welchen meiner Ansicht nach das klinische Phänomen abhängig war.

---

1) Berl. klin. Wochenschr. 1874. No. 13 u. 14. Ebenda No. 33 u. 35.

Nach meiner wie ich glaube genügend begründeten Auffassung beruht das klinische Phänomen auf einer periodisch wiederkehrenden dyspnoischen Innervation der Hirngefässe. Die hierbei entstehende Contraction der Hirngefässe führt eine zuerst zunehmende Anämie der Medulla oblongata herbei, wodurch das in jenen pathologischen Fällen schwer erregbare Athmungscentrum in zunehmendem Grade erregt wird; die auf diese Weise veranlasste Athmung arterialisirt dann das Blut, und in Folge davon hört die Erregung des vasomotorischen Centrums auf. Jetzt erschlaffen die Hirnarterien allmählich und geben dem verhältnissmässig gut arterialisirten Blute mehr und mehr Zutritt zum Respirationscentrum, und daher nimmt die Athmung allmählich ab, bis endlich Apnoe eintritt. Diese Apnoe dauert so lange, bis wieder der Reiz der Venosität so weit angewachsen ist, dass er eine Erregung des vasomotorischen Centrums herbeiführt, worauf sich das Spiel wiederholt.

Der Drehpunkt der ganzen Theorie ist, wie man sieht, folgende Voraussetzung: die Athmung kommt nicht dadurch zu Stande, dass die Venosität des Blutes direct für sich allein den Reiz liefert, sondern letztere provocirt auch noch indirect die Athmung, indem sie zunächst eine Innervation der Hirngefässe und damit Anämie der Medulla oblongata herbeiführt. War diese Voraussetzung richtig, so besagte sie mit anderen Worten, dass in jenen Fällen das Respirationscentrum im Vergleich zum vasomotorischen Centrum eine Einbusse seiner Erregbarkeit erlitten habe (wobei die absolute Höhe der Erregbarkeit der beiden Centra durchaus gleichgültig bleibt). Eine so vorgeschrittene Venosität des Blutes, die eben schon eine Erstickungsinnervation der Hirnarterien zu veranlassen im Stande ist, kann sich in jenen pathologischen Fällen entwickeln, ohne dass das Athmungscentrum, wie dies in der Norm geschieht, durch rechtzeitiges In-Action-treten die Schädlichkeit vorher entfernte. Es reagirt also der Gefässapparat prompter als das Athmungscentrum.

In der Beweisführung für die Richtigkeit meiner Auffassung hatte ich angeführt, dass bei Thieren mit periodischer Athmung am Ende der Athempause ein Steigen des Drucks eintrete, welches bis zur Akme der Athemperiode andauere, und dass der Druck von da an bis zur Pause wieder absinke. Ein solcher Befund entspricht, wie man sieht, den von mir behaupteten Arterien-Innervationen. Aber freilich ein wirklicher Beweis für die Richtigkeit meiner Theorie liegt in dieser Erfahrung nicht. Denn auch ohne Contraction der Hirnarterien könnte sehr wohl eine allgemeine Drucksteigerung, z. B. durch Contraction anderer Arterien statthaben und dann würde im

Gegentheil ein vermehrter Blutzufluss zum Hirn stattfinden, — dann fiele meine Theorie. Immerhin war aber das Stattfinden einer allgemeinen Gefässinnervation ein ferneres Indicium dafür, dass die von mir angenommene und anderweitig wohl genügend nachgewiesene besondere Innervation der Arterien der Medulla oblongata ebenfalls Platz greife. Jene Beobachtung über das Verhalten des Blutdrucks periodisch athmender Thiere hatte ich mittelst eines einfachen Quecksilbermanometers gemacht; der graphischen Methode konnte ich mich damals aus äusseren Gründen nicht bedienen. So blieb denn eine gewisse Ungenauigkeit und Unvollständigkeit bestehen, die ich jetzt bei erneuter Untersuchung beseitigt habe.

Zu den Versuchen dienten dies Mal ausschliesslich grosse Kaninchen. Als die zur Herbeiführung einer periodischen Athmung geeignetste Dosis erwies sich mir nach genauerem Probiren 0,05 bis 0,1 (salzsauren) Morphins. Die beste Applicationsweise ist Einspritzung in die Venen (die subcutane Einführung leistet zwar dasselbe, kostet aber mehr Morphin). Unmittelbar nach der Einspritzung ist die Athmung stets eine Zeit lang stark verlangsamt. In weitaus der grössten Mehrzahl der Fälle ist sie hierbei von vornherein periodisch, d. h. eine Gruppe auf einander (übrigens auch verlangsamt) folgender Athemzüge ist von einer ähnlichen vorhergehenden und einer folgenden Gruppe durch eine grössere Pause getrennt. Diese Verlangsamung resp. Periodicität der Athmung ist eine vorübergehende Erscheinung. Meist dauert sie nur kurze Zeit etwa 10 bis 15 Minuten, die längste Dauer, die ich sah, betrug etwa eine Stunde. Je mehr die Dosis 0,1 übersteigt, um so kürzer ist die Erscheinung. Wenn die Respiration wieder regelmässiger und häufiger zu werden beginnt, so kann durch fernere Darreichung von Morphin das Phänomen nicht mehr hervorgerufen werden.

Am häufigsten zeigt sich die periodische Respiration so, dass auf Pausen von etwa 5—15—20 Secunden 2—3 ziemlich gleiche durch kleinere Pausen von 2—3 Secunden getrennte Athemzüge auftreten. Uebergänge bis zu wohl ausgebildeten Cheyne-Stokes'schen Phänomenen (langsames Zu- und später Abnehmen der einzelnen Athemzüge an Tiefe) finden sich oft. Häufiger tritt unter diesen Fällen das Decrescendo als das Crescendo deutlich hervor. Die Pausen können sich bis zu 3 Minuten und darüber ausdehnen.

Die Versuche wurden nun in folgender Weise durchgeführt: Es wird eine Cantüle in die eine Vena jugularis geführt; Kymographion-Cantüle in die Carotis der anderen Seite; Tracheotomie und Einführen einer gegabelten Glascantüle in die Trachea; Herstellung der

Verbindung der Carotis mit einem Fick'schen Federkymographion, dessen Hebel auf einer Trommel mit berusstem Papiere zeichnet: Umfang der Trommel 50 Centimeter, Umdrehungsgeschwindigkeit 1 : 1', also 1 Centimeter = 1,2 Secunden. Die eine Gabelung der Trachealcanüle wurde mit einer Marey'schen Trommel (tambour à levier) verbunden, dessen Hebel genau senkrecht unter dem des Kymographions zeichnete. Darauf wurde die stets frisch bereitete Morphinlösung eingespritzt und alsbald mit der Registrirung begonnen. Aus der Zahl der so gewonnenen Curven lege ich einige vor. Drei Reihen sind zu unterscheiden:

A. Von Thieren, die ausschliesslich nach der vorher besprochenen Weise behandelt waren;
B. Von Thieren, denen ausserdem noch die beiden Vagi vorher durchschnitten waren;
C. Von Thieren, die unmittelbar vor der Morphininjection eine Lösung von 4 Mgrm. Atropinum sulphuricum injicirt bekommen hatten.

Beschreibung der Curven der Reihe A (Tafel VII und VIII. Fig. 1—9).

Fig. 1. Im Allgemeinen zeigt sich Folgendes: Während der Pause sinkt der Druck zuerst ab, kurz vor dem Ende der Pause hebt er sich wieder und erreicht erst jenseits der Mitte der Athmung sein Maximum, um von dieser wieder zur Pause hin in der vorigen Weise abzusinken. Die Pulsfrequenz ist im Allgemeinen am grössten, 3 in der Secunde, wann der Druck am niedrigsten ist, also während des grössten Theiles der Pause; kurz vor dem Beginn der Athmung sinkt die Frequenz auf 1,3 (in der zweiten Periode); während des ersten Athemzuges findet eine weitere Verlangsamung auf 1,1 statt; im zweiten Athemzuge steigt die Frequenz auf 1,7, im dritten auf 1,9 und zur Pause wieder auf 3,0. Die geringste Frequenz fällt auf den Gipfel der Druckcurve. Doch ist hier zu bemerken, dass auf dem Gipfel gerade dort, wo die stärkste Verlangsamung statthat, eine sattelförmige Einziehung der Curve besteht. Die inspiratorischen Einziehungen der Druckcurve sind ebenfalls deutlich ausgeprägt. Ferner sehen wir, dass die absoluten Höhen des Drucks in der gleichen Phase zweier verschiedener Perioden durchaus ungleich sind. Es entsprechen z. B. in der zweiten Periode die absoluten Höhen des höchsten Drucks zufällig gerade denjenigen Höhen, welche in der ersten Periode der niedrigste Druck einnahm — kurz es besteht zwar innerhalb jeder Periode ein bestimmtes Verhältniss der Höhen, aber jede Periode ist unabhängig von der anderen.

Dort, wo die Frequenz am geringsten resp. der Druck am höchsten ist, sind die einzelnen Herzelevationen am höchsten.

Analoge Verhältnisse, wie die eben erwähnte Curve, wenn auch minder ausgesprochen, bietet die von einem anderen Thiere stammende Curve Fig. 2. Das Absinken des Drucks in der Pause, die Erhebung der Curve kurz vor Beginn der Athmung, der Gipfel über der ganzen Athmungsreihe, die sattelförmige Einziehung auf dem Gipfel zur Zeit der grössten Pulsverlangsamung, die Frequenzänderungen des Pulsschlages — Alles ist hier ebenso wie in der ersten Curve, wenn auch weniger deutlich charakterisirt. Fig. 3 und 4 stammen von einem dritten Kaninchen, welches zeitweilig ausgesprochener in Cheyne Stokes'scher Form athmete, d. h. es kamen nach einer längeren Pause (die nicht in die Figur aufgenommen ist) zuerst kaum wahrnehmbare Athemzüge; die Athmung nahm dann an Tiefe zuerst zu und dann wieder allmählich ab; in Fig. 3 ist dies zum Theil gut ausgesprochen. Auch diese Curven zeigen die an den vorigen Curven erörterten Eigenthümlichkeiten. Dass die Curven nicht immer ganz nach dem erörterten Schema laufen, zeigt Fig. 5 (von einem anderen Thiere). Hier stellt gewissermaassen die Athmungscurve die zweite Hälfte einer ganz echten Cheyne-Stokes'schen Periode dar. — Die Athmung beginnt sehr stürmisch und geht dann decrescendo. Hier läuft die Blutdruckscurve anders als in den bisherigen Fällen. (Während einer Pause von etwa einer Minute hatte die Druckcurve von gleicher Höhe und Puslfrequenz, wie sie auf der Figur am linken Ende zu sehen ist, allmählich sich gesenkt während ebenso allmählich die Frequenz abnahm bis die Curve zu dem [rechten] Anfangspunkte unserer Figur gelangte.) Hier sehen wir die Curve unter fernerer geringer Frequenzabnahme (bis zu 1,7 Pulsschlag in der Secunde) sich um ein Geringes senken, dann bleibt sie mit einer Frequenz von 1,6 Pulsschlag in der Secunde eine kurze Strecke horizontal und steigt vom ersten Athemzuge an ziemlich schnell, während sofort die Frequenz auf das Doppelte geht; kurz nach dem dritten Athemzuge ist der Druck auf seiner höchsten Höhe, die Frequenz ist auf 3,0 gestiegen; im weiteren Verlaufe der abnehmenden Athmung sinkt die Curve dann wie die früheren Curven, während die Frequenz schliesslich auf 3,7 in der Secunde steigt.

Noch stärker ausgesprochen sind diese Vorgänge in Fig. 6 und 7, welche, von einem anderen Thiere geliefert, eine Form zeigen, die mit zu den häufigsten gehört.

Bei Fig. 6 sieht man vor der ersten Respirationsphase, die nur aus einem Athemzuge besteht, den Druck steigen und hinter der

Respiration fallen. Bei der zweiten Athmungsphase ist dies Verhalten schon nicht mehr zu erkennen und bei der dritten, sehr dyspnoischen „Solitär"-Respiration hat sich das Verhältniss umgekehrt: hier steigt der Druck hinter der Inspiration. Von da ab fällt der Druck stetig bis zur nächsten Inspiration, hinter welcher er — was jedoch nicht mehr auf diese Figur gelangte — wieder beträchtlich stieg. Am auffallendsten gestaltet sich die Pulsfrequenz. Sie ist überall sehr stark vermindert. Nur 2—4 Secunden hinter jeder Respiration zeigt der Puls einige Beschleunigung und an diesen Stellen sieht man jedesmal ein Ansteigen des Blutdrucks. Gegen Ende der Pause und über den solitären Athemzügen ist die Verlangsamung am grössten. In der Pause nach der dritten Athmung ist dies am meisten ausgesprochen; dort kommt es zu Herzstillständen von 2 Secunden Dauer. Wie die Curve sich nach einer solchen Verzögerung gestaltet, davon liefert Fig. 7 ein Bild. Hinter der ersten grösseren Pause mit sinkendem Drucke und mehr und mehr angehaltener Herzaction kommt ein einziger tiefer Athemzug; alsbald beschleunigt sich die immer noch stark verzögerte Herzaction etwas und der mittlere Druck hebt sich etwas. Ohne dass der mittlere Druck sänke tritt aber im weiteren Verlaufe der neuen Pause eine neue sehr starke Verzögerung des Herzschlages ein, die mit dem Eintritte einer zuerst stark dyspnoischen allmählich aber decrescendo verlaufenden Athmungsperiode eine Unterbrechung erfährt. Gleichzeitig mit dieser hebt sich dann die Frequenz in ziemlich schnell zunehmendem Maasse, und es steigt der Druck bedeutend an; gegen Ende der Athmung (dieses Stück der Curve ist nicht mehr wiedergegeben) sank der Druck wieder ab.

Fig. 8 stellt die von demselben Thiere in dem späteren Stadium der Vergiftung gelieferte Curve dar, von der im Abschnitte II (späteres Stadium) unserer Mittheilung noch die Rede sein wird.

Eine Vermittlung zwischen diesen zwei letzten Experimenten und den früheren bildet die Fig. 9, welche von einem anderen Thiere stammt. Die Athmung hat hier denselben Decrescendocharakter wie in der vorigen Figur. Die Druckcurve, die nur äusserst geringe Schwankungen zeigt, lässt diese Schwankungen ganz im Sinne unserer ersten Curven verlaufen, d. h. vor Beginn der Athmung sieht man ein geringes Steigen, ausgedrückt durch ein vermindertes Einsinken der Curve in den dem Athmungseintritt (der zweiten Periode) vorhergehenden Diastolen; ebenso sind die Diastolen während der Athmungsperiode abgeflacht, und zwar entsprechend der decrescendoverlaufenden Athmung erst mehr dann weniger abgeflacht; die inspi-

ratorische Druckerniedrigung ist über jeder Inspiration durch ein Tieferwerden der diastolischen Einschnitte ausgedrückt. Das — allerdings sehr geringe — Ansteigen des Drucks kennzeichnet sich auch dadurch, dass an den drei Herzelevationen, welche der ersten Inspiration vorhergehen, die Fusspunkte derselben eine aufsteigende Linie bilden. Das Verhalten der Pulsfrequenz ist ebenfalls nach unserem früheren Schema; nur ragt die Verlangsamung, die vor Beginn der Athmung ähnlich wie in der vorigen Figur ausgesprochen ist, auch wie in unseren ersten Curven noch in die Athemperiode hinein. Auch die Veränderungen der Pulsfrequenz sind keine sehr bedeutenden: 1,7 (in der Secunde) vor und ebensoviel während des Beginns der Athmung und von da ab bis zur Pause zunehmend, wo die Frequenz 2,1 (in der Secunde) beträgt. Ich würde bei der Geringfügigkeit aller Veränderungen diese Curve gar nicht vorgelegt haben, wenn sie nicht, wie vorher bemerkt wurde, den Uebergang zwischen den vorigen und den früheren Curven zu bilden geeignet wäre, und wenn mir nicht daran gelegen wäre zu zeigen, neben wie äusserst geringfügigen Veränderungen im Gefässsysteme eine periodische Athmung ablaufen kann.

Reihe B (von vagotomirten Thieren). (Tafel VIII. Fig. 10—15.)

Diese Versuchsreihe wurde angestellt, weil ich schon früher gefunden hatte [1]), dass jene Pulsverlangsamung kurz vor oder inmitten der Athmung auf einer Erregung des Vaguscentrums beruhe und ausbleibe, wenn man die Vagi durchschneidet, während die Periodicität der Athmung auch nach dieser Operation fortbesteht.

Zwar sinkt, wie ich früher (l. c.) schon bemerkte, der Werth dieser Blutdruckuntersuchungen in Anbetracht der Thatsache, dass diese vagotomirten Thiere sich meistens sehr ungeberdig während der periodischen Athmung benehmen, ja häufig sogar während der Athmungsperiode heftige Erstickungskrämpfe haben, wodurch schon an und für sich Blutdrucksteigerung herbeigeführt wird. Indessen gibt es doch Fälle (und zwar besonders solche mit kurzen Pausen), in denen diese Uebelstände sich nicht geltend machen und solchen sind die folgenden Curven entnommen.

Fig. 10 und 11 von ein und demselben Thiere. Fig. 10 zeigt Pausen von 6 Secunden und Athemperioden von zwei oder drei Athemzügen; die Dauer einer ganzen Athmungsperiode ist meist eben-

1) Berliner klin. Wochenschr. 1874. No. 13. auf S. 449.

falls 6 Secunden (einmal 12 Secunden). Jedesmal während des ersten Athemzuges und zwar nach Beginn der Inspiration [1]) steigt der Druck steil an und erreicht, bald vor, bald nach dem zweiten Athemzuge, sein Maximum, um dann zur Pause hin abzusinken. Die Pulsfrequenz bleibt überall gleich. Sattelförmige Einsenkungen sind nirgends zu bemerken.

In Fig. 11 ist die durchschnittliche Dauer der Pausen 5—6 Secunden, die der Athmungsperioden verschieden: die erste, aus zwei Athemzügen (von denen der erste der bedeutendere) bestehend, dauert 5, die zweite und dritte, aus je drei decrescendoverlaufenden Respirationen zusammengesetzt, dauern 10 Secunden. Auch hier steigt jedes Mal mit dem ersten Athemzuge der Druck. Kurz hinter dem stark dyspnoischen ersten Athemzuge erreicht der Druck sein Maximum und fällt während der decrescendo gehenden Athmung und während der Pause. Ausserdem lässt sich überall die inspiratorische Druckerniedrigung erkennen. Während auch hier die Pulsfrequenz im Allgemeinen durchaus ungeändert bleibt, sehen wir über dem Beginne der zweiten Pause zur Zeit einer noch bestehenden Drucksteigerung eine Arrhythmie, wie sie bekanntlich bei hohem Druck auch nach Vagusdurchschneidung gelegentlich zu beobachten ist. An der Stelle dieser Arrhythmie geht der Druck auf ganz kurze Zeit etwas herunter.

Fig. 12 von einem anderen vagotomirten Thiere zeigt dieselben Verhältnisse, auch hier fehlen jene sattelförmigen Vertiefungen, welche die Curven der ersten Reihe an den Stellen der Pulsverlangsamung boten; auch hier ist eine kleine Arrhythmie mit schnell vorübergehender, geringer Drucksenkung. Wenn schon in den vorigen Curven der im Vergleich zu den Curven der Reihe A späte Eintritt der Blutdrucksteigerung auffiel, so gilt dies noch mehr von der folgenden Curve, Fig. 13, eines anderen Thieres. Dies zeigte Respirationspausen von 1—2 Minuten, also sehr lange Pausen.

Zum Verständniss dieser Curve sei bemerkt, dass dieselbe die Zeit von mehr als einer Trommelumdrehung wiedergibt, so dass sie rechts eine Strecke weit doppelt ist. Bei 0 ist der Beginn der Registrirung, nachdem die Athempause bereits eine halbe Minute gedauert hatte. Von 0 bis * lief die Athmungslinie als Horizontale,

1) In den Figuren 10—12 ist in Folge ungünstiger Einstellung des Apparates der Beginn der Inspirationen nur schwer oder gar nicht zu erkennen, trotzdem sie dyspnoisch waren. Der Beginn ist 1—2 Ctm. nach rechts von den exspiratorischen Erhebungen zu setzen.

(d. h. die Pause dauerte fort); zu dieser Strecke gehört die untere der beiden über ihr verzeichneten Druckcurven. Nach weiterer Andauer der Pause über das Zeichen * hinaus beginnt im letzten Drittel eine zuerst zu- später abnehmende Athmung, deren Fortsetzung dann wieder rechts zu suchen ist, wo sie bis * decrescendo verläuft (es handelt sich in unserer Figur ja um einen abgerollten Cylindermantel); zu dieser Strecke gehört die obere Druckcurve.

Bezogen auf die Athmungscurve sehen wir nun an der Blutdruckcurve Folgendes: Die Frequenz der Pulsschläge (der Herzelevationen) ist überall die gleiche. Gegen das Ende der Pause senkt sich die Curve etwas; über der ersten schon bedeutend dyspnoischen Inspiration sieht man kein Steigen, aber auch keine inspiratorische Drucksenkung, wie sie bei so angestrengten Inspirationen sonst sich zu zeigen pflegt; dagegen kommt mit der nun folgenden forcirten Exspiration eine starke, vorübergehende exspiratorische Drucksteigerung; sobald diese abgelaufen ist, liegt die Druckcurve etwas höher als vorher. Die nächste Inspiration gibt wieder keine Einziehung der Druckcurve, im Gegentheil, diese steigt sogar sanft an; sie wird durch die nächste Exspiration in die Höhe getrieben und steigt von hier an bis über die nächsten zwei Athemzüge allmählich an um von da mit der descrescendo gehenden Respiration nach und nach zur Pause hin wieder abzusinken.

In dieser Curve dauerte es 6 Secunden ehe auf den ersten Athemzug die ausgesprochene und andauernde Drucksteigerung eintrat.

Noch auffallender gestaltete sich die Sache bei einem anderen Thiere in den Curven Fig. 14 und 15. Es handelt sich hier um ein Thier, welches ganz ungewöhnlich lange Pausen in seiner Athmung zeigte, Pausen zwischen 3 und 4 Minuten. Auch hier folgt erst etwa 6 Secunden nach der ersten Inspiration eine deutliche Drucksteigerung. Die Sache wird hier, obwohl die Verspätung die gleiche ist, auffallender als in der vorigen Curve, weil hier in diesem Zeitpunkte die kurzdauernde Athemperiode bereits vorüber ist. Der Druck steigt hier sehr bedeutend und steil und die Stellen des höchsten Drucks zeigen in den ersten 15—30 Secunden zum Theil nicht unbeträchtliche Arrhythmie; im weiteren Verlaufe, während meist der Druck etwas zu sinken beginnt (die zwischenliegenden 2—3½ Minuten konnten auf die Trommel nicht mit aufgenommen werden) regelt sich die Herzaction wieder und erreicht dann die Anfänge unserer Curven auf der rechten Seite, d. h. der Druck ist gesunken, die Herzaction wieder regelmässig. Ueber der Athmungsperiode bleibt die Linie horizontal; inspiratorische Einziehungen sind nicht zu sehen.

Reihe C (atropinisirte Thiere). (Tafel VIII. Fig. 16—18.)

Die Durchschneidung der Vagi hat uns zwar in den Stand gesetzt die Pulsverlangsamung zu vermeiden und deren Einfluss auf den Blutdruck zu umgehen; sie bot aber die zu Beginn des vorigen Abschnitts erörterten Unbequemlichkeiten und hat ausserdem die unnöthige Complication, dass gleichzeitig mit dem Herzvagus, an dessen Eliminirung uns ausschliesslich gelegen ist, auch der Lungenvagus durchschnitten wird, wodurch oft jene uns unbequemen dyspnoischen Krampfanfälle hervorgerufen wurden. In der dritten Versuchsreihe sollte dieser Uebelstand vermieden werden. Zwei Wege standen uns hierzu offen. Entweder benutzten wir die neuerdings von Steiner [1]) angegebene Methode den Herzvagus isolirt zu durchschneiden, oder wir lähmten den Herzvagus durch (das für unsere Zwecke am meisten geeignete) Atropin. Ich wählte wegen ihrer absoluten Zuverlässigkeit die letztere Methode. Ueberdies war ich auch begierig zu erfahren, wie bezüglich der durch Morphin bewirkten periodischen Athmung das Atropin sich verhalten würde, welches ja sonst in so vielfacher Beziehung antagonistischen Einfluss auf Morphinvergiftung ausübt.

Fig. 16 und 17 von demselben und Fig. 18 von einem anderen Thiere, die beide mit 4 Milligramm Atropinum sulphuricum unmittelbar vorher vergiftet waren, zeigen, dass das Atropin jene Morphinwirkung auf die Athmung nicht verhindern kann. Namentlich Fig. 17 zeigt sehr hübsch decrescendo verlaufende kurze Respirationsperioden (3. und 4. Periode). Die Druckschwankungen sind zwar nicht sehr ausgesprochen aber doch unverkennbar.. Namentlich deuten schon bei flüchtiger Betrachtung die verschieden hohen Herzelevationen die Zeiten an, in denen das Herz gegen niedrigeren Druck mit normaler und in denen es gegen erhöhten Druck mit verstärkter Kraftentwicklung ankämpft. Dass das Atropin seine Schuldigkeit gethan hatte, bewies der Umstand, dass selbst noch nach Beendigung des Versuchs die Pupille ad maximum erweitert und der Herzvagus gegen die stärkste faradische Reizung unempfänglich war.

In Fig. 16 ist daher über der 2., 3. und 4. Exspiration eine Arrhythmie (während Drucksteigerung) zu statuiren (wofür auch die Niedrigkeit der Elevationen spricht) und nicht etwa eine auf Vaguswirkung beruhende Pulsverlangsamung. In Fig. 17 kommt es einmal zur Drucksteigerung, ohne dass die Athmung eintritt. Betrachten

1) E. du Bois-Reymond's Arch. f. Physiol. 1878. S. 218.

wir den Gang der in den vorliegenden drei Curven ausgedrückten Druckschwankungen genauer, so ergibt sich, das jedesmal vor dem Beginn der Athmung, also zum Schlusse jeder Pause, der Druck zu steigen beginnt. Während der Athmung nimmt der Druck zuerst zu, dann ab und sinkt zur Pause weiter ab. Sattelförmige Vertiefungen kommen nur bei eintretender Arrhythmie sonst aber nicht zu Stande. Die Fälle der Arrhythmie abgerechnet bleibt hier, wie nach Vagusdurchschneidung, die Pulsfrequenz bei erhöhtem wie niedrigerem Drucke stets die gleiche.

Vergleichende Erörterung der Curven.

Den Curven der Reihen A und C ist gemeinschaftlich das Steigen des Drucks im Beginne der Athmung und das Absinken desselben im Beginne der Athmungspause. Alle Curven der Reihe A bieten das Maximum der Pulsfrequenz, sobald die Athmung aufgehört hat, während entweder kurz vor oder gerade zur Zeit der stärksten Athmung eine mehr oder weniger beträchtliche Pulsverlangsamung zu Tage tritt. An den Stellen der Pulsverlangsamung ist die Druckcurve jedesmal verhältnissmässig erniedrigt. Wenn diese Frequenzverminderung auf dem Gipfel der Druckcurve sich zeigt, so resultirt eine sattelförmige Einziehung; tritt sie vor Ansteigen der Curve, also vor Beginn der Athmung schon ein, so fehlt jene sattelförmige Einziehung; dafür kann dann die Curve am Orte der Pulsverlangsamung kurz vor dem Beginne der Athmung tiefer zu liegen kommen als sie sonst sich präsentirt. In vielen Fällen trotz dieser Verlangsamung, namentlich aber wo kurz vor Beginn der Athmung keine oder wenigstens eine nur unbedeutende Pulsverlangsamung zu Stande kommt, steigt die Curve schon vor dem Beginne der Respiration.

Es kann von vornherein für Jemand, der öfter kymographische Curven gesehen hat, keinem Zweifel unterliegen, dass die Einziehungen und Erniedrigungen der Druckcurve im Gebiete der Pulsverlangsamung ausschliesslich auf die Verminderung der Herzarbeit zu beziehen ist. Bewiesen wird die Richtigkeit dieser Auffassung durch die Curven der zweiten und dritten Reihe. Sobald der Vagus durchschnitten ist oder seine Endigungen durch Atropin gelähmt sind, so sehen wir erstens die Pulsverlangsamungen ausbleiben und zweitens jene Einziehungen und Erniedrigungen ebenfalls fehlen. Jene Einziehungen waren also dadurch entstanden, dass das seltener schlagende Herz eine geringere Arbeit leistete, und die Pulsverlangsamung war durch eine Erregung des Vaguscentrums entstanden. Ueber die

Ursache dieser centralen Erregung des Vagus werden wir weiter unten zu sprechen haben.

Welche Deutung haben wir aber dem Absinken des Drucks nach Aufhören der Athmung zu geben, und wie ist das Ansteigen des Drucks vor oder mit Beginn der Athmung aufzufassen? Vom Standpunkte meiner im Eingange dieser Mittheilung recapitulirten Theorie aus ist die Erklärung ja eine sehr einfache: das Absinken erfolgt hier (wie bei jeder Apnoe) in Folge der vorhergegangenen Ventilation; durch die Arterialisation des Blutes lässt die Erregung des vasomotorischen Centrums allmählich nach und darum erschlaffen die Gefässe, sinkt der Druck. Das Ansteigen des Drucks vor oder gleichzeitig mit dem Beginne der Athmung und bis zur oder über die Mitte der Athmung hinaus ist der Ausdruck der von mir behaupteten oder gar erwiesenen dyspnoischen Gefässinnervation, welche durch die zunehmende Venosität des Blutes veranlasst wird, da das schwer erregbare Athmungscentrum jene Venosität aus eigenem Antriebe nicht beseitigt und erst indirect durch den Hirnarterienkrampf dazu veranlasst wird. Wo gleichzeitig mit der Athmung der Druck steigt, da würde ein Anhänger meiner Theorie die Erregung des respiratorischen Centrums und die Erzeugung der dyspnoischen Gefässinnervation als gleichzeitig entstehend sich vorstellen: die verhältnissmässige Einbusse des respiratorischen Centrums an Erregbarkeit im Vergleiche zur Erregbarkeit des Gefässsystems würde er in diesen Fällen als gering annehmen. Ist aber einmal gleichzeitig mit der Erregung der Athmung auch eine dyspnoische Innervation der Hirnarterien erfolgt, so wird — nach der Ansicht des Anhängers meiner Theorie — das Thier nach dem ersten Athemzuge noch so lange fortathmen bis der Gefässkrampf vorüber ist und dann käme Apnoe mit Absinken des Drucks.

Keinem kann diese Erklärung plausibler als mir selbst erscheinen. Und doch kann ich einen derartigen Cirkelschluss nicht gelten lassen. Denn wenn diese Beobachtungen eine wirksame Stütze meiner Theorie abgeben sollen, so darf das Erkennen der nächsten Ursachen nicht aus der Theorie abgeleitet werden. Die eben erörterte Erklärung muss sich entweder thatsächlich als richtig erweisen lassen, oder aber es steht misslich mit der Verwerthung unserer Beobachtungen für meine Theorie. Für die vorliegende Untersuchung wäre eine derartige Uebertragung doppelt unzulässig; denn die physiologische Gleichwerthigkeit der durch Morphin herbeigeführten periodischen Athmung und des klinischen Cheyne-Stokes'schen Phänomens wäre gerade erst zu beweisen, wenn es erlaubt sein soll die Theorie

dieses auf jene anzuwenden. Und dies wäre zu verlangen selbst unter dem Zugeständniss, dass jene Theorie unantastbar richtig sei. Unsere Beobachtungen vertragen sich mit der eben auseinander gesetzten Erklärung, aber es fragt sich, ob sie uns zur Annahme dieser Erklärung zwingen. Auf die Gefahr hin unsere eigene frühere Arbeit zu zerstören, wollen wir daher jetzt unparteiisch an eine experimentelle Kritik unserer Curven gehen.

Jenes Absinken zur Pause erfolgt, obwohl (bei intacten Vagis) die Pulsfrequenz sogar zunimmt und auch sonstige Zeichen oder Veranlassungen einer abnehmenden Herzarbeit nicht vorliegen, und bedeutet also eine Abnahme des Gefässtonus. An eine Ermüdung des vasomotorischen Apparates kann nicht gedacht werden: kann man ja doch bei curarisirten und gleichzeitig morphinisirten Thieren durch Athmungsuspension anhaltende Drucksteigerungen 1—4 Minuten hindurch hervorrufen.

Aber auch im concreten Falle lässt sich experimentell das unrichtige jener Annahme einer Ermüdung des Gefässapparates nachweisen.

Bei einem Thiere, welches längere Zeit eine periodische Athmung mit kurzen Perioden gezeigt hatte, wird während der Respiration die Trachealcanüle verstopft und es resultirt eine Curve, in welcher weder das vasomotorische noch das respiratorische Centrum ermüdet. Trotzdem die Herzaction seltener, die geleistete Arbeit also kleiner wird, hält sich der Druck minutenlang hoch, ja er steigt sogar später noch. Dem Thiere wird wieder Luft zugeführt und alsbald sind wieder die kurzen Athmungsperioden mit den sie begleitenden Druckschwankungen da. Dem Thiere werden beide Vagi durchschnitten; die noch stärker verlangsamte Athmung bleibt periodisch; nach dem ersten Athemzuge einer solchen aus zwei bis drei Athemzügen bestehenden Periode wird die Trachealcanüle wieder verschlossen, worauf eine Curve entsteht, die unter minutenlanger Fortdauer einer äusserst heftigen unperiodischen Athmung ein enorm starkes continuirliches Steigen des Drucks zeigt, welches nur durch die besonders stark ausgeprägten inspiratorischen Einziehungen vorübergehende Unterbrechungen erleidet. Weder das Athmungscentrum noch das vasomotorische Centrum ermüden hier; sie lassen nicht eher (bis zu einer gewissen Grenze) in ihrer Thätigkeit nach, als bis sich das Thier für seine Bedürfnisse satt athmen kann. Es war also das Absinken im Beginne der bisherigen (bei freiem Luftzutritt) Pausen (und ebenso das Aufhören der Athmung) keine Folge der Ermüdung.

Da das Nachlassen des Drucks und das Aufhören der Athmung, so lange die Athmung nicht von uns behindert war, stets parallel erfolgten und beide in Wegfall kamen, als wir den Luftzutritt verhinderten, so muss wohl ein Causalnexus zwischen beiden bestehen. Aber welcher? Drei Möglichkeiten liegen vor: Entweder liess das Sinken des Drucks die Athmung aufhören, oder das Aufhören der Athmung erniedrigte den Druck oder drittens waren beide von einem dritten Momente abhängig. Wir wollen diese drei Möglichkeiten prüfen, und zuerst zu ermitteln suchen, ob Sinken des Blutdrucks an sich eine bestehende Athmung vermindern oder gar sistiren kann.

Den Blutdruck schnell zu erniedrigen haben wir viele Mittel.

Bei einem Kaninchen comprimire ich ganz sanft und allmählich die Bauchorta. Hierbei steigt der Blutdruck allmählich und das Thier athmet nach einiger Zeit ganz gleichmässig. Wenn ich dann (ohne das Thier zu erschüttern oder durch plötzliches Fortnehmen der comprimirenden Hand zu erschrecken) die Passage durch die Aorta wieder freigebe, so sehe ich am Kymographion ein Sinken des Drucks, das ich beliebig steil und beträchtlich herstellen kann — und jedesmal werden bei Sinken des Drucks die Athmungen häufiger und stärker. (Die Erniedrigung des Drucks ist keine bleibende; schon nach etwa 2—5 Secunden kommt eine Reaction gegen die Erniedrigung, wobei der Druck über den Mitteldruck hinaus steigt. Die Erklärung hierfür liegt nahe: es wird das vasomotorische Centrum durch das plötzliche Absinken des Drucks ebenso erregt wie das respiratorische.) Dass bei Abnahme des Blutdrucks durch Verbluten eine Zunahme der Athmung verursacht wird, ist ja allseitig bekannt.

Ich habe ferner durch Depressorreizung bei Kaninchen Drucksenkung erzeugt und fand dieselbe stets von Zunahme der Athmung selbst von Dyspnoe begleitet. (Auch von S. Mayer schon angegeben.)

So viel geht aber aus den angeführten Versuchen hervor: eine Druckabnahme sistirt nie die Athmung, sondern verstärkt sie; — so wäre denn die erste der oben ausgesprochenen Möglichkeiten erledigt.

Die zweite Möglichkeit, einen Causalnexus zwischen Absinken des Drucks und Aufhören der Athmung herzustellen, besteht in der Annahme, dass das Aufhören der Athmung den Druck erniedrige. Auch der Gedanke hieran muss fallen gelassen werden. Wenn man bei Thieren, die aus irgend einem Grunde spontan nicht athmen und die man künstlich respirirt, die künstliche Athmung suspendirt, so fällt bekanntlich der Druck nicht nur nicht, sondern er steigt sogar. Jede Methode ferner, die Athmung zu hemmen (faradische Reizung

des centralen Vagusendes, Trigeminusreizung durch Elektricität oder durch reizende auf die Schleimhaut der Nase treffende Dämpfe u. s. w.) sind stets von Drucksteigerung begleitet. Das Aufhören der Athmung kann also in unseren Curven die Drucksenkung nicht verursacht haben. So bleibt denn nur noch die dritte oben erwähnte Möglichkeit übrig: Die Druckerniedrigung ist abhängig von einem dritten Factor, der gleichzeitig auch das Aufhören der Respiration bedingte. Aber das einzige Gemeinsame, was periodisch wiederholt, in den Experimenten der drei Reihen sich zwischen dem vorgängigen Erheben und dem nunmehrigen Absinken des Drucks ereignet hat, — war die Athmung. Die vorgängige Athmung muss also die Ursache sein sowohl für das Absinken des Drucks, als auch für das Aufhören der Athmung.

Einen solchen Zustand, der aus dieser Veranlassung eintritt, nennt man aber Apnoe. In jeder Apnoe hört in Folge vorhergegangener Athmung erstens die Athmung auf und wird zweitens der Blutdruck erniedrigt — Beides, weil diejenige Venosität des Blutes, welche zur Erregung des respiratorischen und des vasomotorischen Centrums hätte hinreichen können, durch die vorgängige genügend reichliche Ventilation beseitigt worden ist.[1])

Es bleibt also nichts weiter übrig: wir müssen sowohl das Aufhören der Athmung als auch die sich hieran schliessende Drucksenkung für eine apnoische Erscheinung erklären. Diese Erklärung ist allerdings identisch mit der oben vom Standpunkte meiner Theorie aus angedeuteten Erklärung.

---

1) Selbstverständlich ist hier der Ausdruck „Apnoe“ nicht zu identificiren mit „vorzüglicher Arterialisation des Blutes“. Je niedriger die Erregbarkeit des Athmungscentrums ist, um so geringere Grade von Arterialisation des Blutes genügen schon, um das Centrum unerregt zu lassen. Wir verstehen also unter Apnoe denjenigen Zustand eines Warmblüters, in welchem er aus Mangel an Reiz nicht athmet. Durchaus zu verwerfen aber ist es, wenn einzelne Kliniker den Ausdruck Apnoe bald in diesem Sinne, bald aber auch, und zwar ohne irgend welche Unterscheidung, promiscue für Athmungshemmung (in Folge einwirkender hemmender Reize) und für Asphyxie (Fehlen der Athmung in Folge erloschener Erregbarkeit) gebrauchen. Wenn also von Boeck (Lehrb. d. Intoxic. von Ziemssen's Handbuch S. 539) sagt: „Diese Abnahme der Thätigkeit des Respirationscentrums kann bis zu völliger Apnoe führen und dadurch Erstickungstod herbeiführen“, so ist dies durchaus unzulässig; Apnoe kann nie Erstickung herbeiführen. — Ferner sei hier ein- für allemal bemerkt, dass wir den Reiz, welcher im Respirations-, Vasomotions-, Vaguscentrum u. s. w. zur Entstehung kommt, sobald das Blut einen gewissen Grad von Venosität erreicht, der Kürze wegen öfters „Blutreiz“ nennen werden, womit keineswegs gesagt sein soll, dass ich dem venösen Blute eine direct reizende Wirkung zuschreibe.

Welches kann aber die Ursache der Drucksteigerung sein, welche kurz vor oder gleichzeitig mit dem Beginne der Athmung sich zeigt und eine Zunahme des Gefässtonus bedeutet, da sie bei gleichbleibender, ja sogar bei verminderter Herzarbeit auftritt. Da diese Steigerung sehr häufig vor Beginn der Athmung auftritt, so kann hier an ein directes Causalverhältniss zwischen Athmung und Blutdruck überhaupt nur in dem Sinne gedacht werden, dass die Drucksteigerung die Ursache der Athmung sein könnte, nicht umgekehrt. Aber die experimentelle Prüfung zwingt uns alsbald diese Vorstellung aufzugeben. Ein Kaninchen (womöglich dasselbe, welches uns eine periodische Athmung in Folge von Morphinvergiftung zeigte) wird künstlich respirirt bis eben Apnoe auftritt; alsdann wird sofort die Aorta comprimirt, — der Druck steigt viel höher als vorher, aber das Thier athmet nicht. Schnell wird noch einmal in gleicher Weise künstlich respirirt, während die Aorta comprimirt und der Druck hoch bleibt. Gleichzeitig mit dem Aufhören der künstlichen Respiration lasse ich mit der Compression nach: der Druck sinkt und das Thier fängt trotz der vorgängigen Ventilation sofort zu athmen an — es entsteht keine Apnoe. Also Drucksenkung erzeugte Athmung, Drucksteigerung selbst weit über die Höhe hinaus, bei welcher auf unseren Curven die Athmung eintrat, veranlasste aus der Apnoe heraus keine Respiration. Folglich konnte auch die Drucksteigerung in unseren Curven nicht die Ursache des Wiederbeginns der Athmung gewesen sein. Wir betrachteten die eventuelle Wirkung des Drucks als solchen. Ich habe um meiner Theorie keinen Vorschub zu leisten nicht erörtert, dass das Ansteigen des Drucks von Umständen begleitet sein kann, welche demselben sehr verschiedene Bedeutung für die Athmung verleihen können. Denn entweder 1. betheiligen sich die Arterien der Medulla oblongata bei jener allgemeinen Gefässverengerung nicht, und dann würde der höhere Druck mehr Blut zur Medulla führen und es war zu untersuchen, wie dies auf das Athmungscentrum wirkt, oder 2. sie betheiligen sich stärker oder gar früher als die übrigen, es vermindert sich der Blutzufluss zur Medulla, — dies ist die Behauptung, die meiner Theorie zu Grunde liegt und von der wir vorläufig absehen wollten; oder endlich 3. die Betheiligung der Arterien der Medulla ist eine mittlere; die Blutzufuhr wird dann, da nach den Ludwig'schen Untersuchungen (Slavianski) unter solchen Umständen die Strömungsgeschwindigkeit des ganzen Kreislaufs wächst und bei den bekannten besonderen Verhältnissen im Innern der Schädelkapsel erst recht wachsen muss, sich wie bei der ersten Möglichkeit verhalten, d. h. zunehmen oder

wenigstens nicht abnehmen. Im vorstehenden Texte und im nächstfolgenden sind der grösseren Unparteilichkeit wegen nur solche Voraussetzungen gemacht, die den Möglichkeiten 1. und 3. angehören. Doch wird sich später zeigen, dass unsere Ermittlungen auch dann noch giltig bleiben, wenn factisch das Verhalten sub 2 vorliegen sollte. Die Unabhängigkeit des Athmungseintrittes vom Druck als solchem liess sich übrigens schon aus den Curven selber ableiten: denn öfters trat die Drucksteigerung unverkennbar etwas später erst ein als der erste Athemzug, konnte also unmöglich seine Ursache gewesen sein. Dies geht auch aus der Betrachtung der Fig. 1 hervor, auf der die Blutdruckcurve der zweiten Periode so viel tiefer als in der ersten liegt, dass das Thier hier in der zweiten Periode bei derselben absoluten Höhe des Drucks athmet, bei der es in der ersten apnoisch war. Wenn nun weder die Drucksteigerung die Ursache der Athmung ist, noch der umgekehrte Causalnexus besteht, so muss auch hier nach einem dritten Factor gesucht werden, der die Ursache beider Erscheinungen ist. Das einzige Ergebniss, das dem Eintritt beider Erscheinungen periodisch jedesmal vorherging, war das Ablaufen des Gewebs-Gaswechsels bei fehlender Athmung. Das Fehlen der Athmung bei Weitergehen des Gewebs-Gaswechsels, oder mit anderen Worten: die zunehmende Venosität des Blutes ist schlechterdings der einzige Factor, der für beide Erscheinungen verantwortlich gemacht werden kann, sowohl für die Drucksteigerung als für den Wiederbeginn der Athmung. Dass aber zunehmende Venosität Athmung erzeugt und den Blutdruck steigert, ist ja nichts Neues.

So gestaltet sich die Deutung unserer sämmtlichen Curven der Reihe B (vagotomirte Thiere) und C (Atropin) nunmehr sehr einfach und ohne jede Hypothese, sobald man sich begnügt, die Erscheinungen auf die nächsten Ursachen zurückzuführen: Gegen das Ende einer apnoischen Pause nimmt die Venosität des Blutes zu; in Folge hiervon steigt der Druck und es beginnt, zuweilen gleichzeitig mit der Drucksteigerung, häufig aber später, bei durchschnittenen Vagis früher als dieselbe, die Athmung, welche das Blut so gut arterialisirt, dass unter Erlöschen der Athmung eine apnoische Drucksenkung entsteht. Diese Apnoe dauert so lange bis der fortschreitende Sauerstoffverbrauch in den Geweben das Blut so weit venös gemacht hat, dass das Spiel von vorn beginnt.

Aber die eigentliche, die letzte Ursache, durch die jene Periodicität überhaupt zu Stande kommt, haben wir nicht erörtert; wem die Sache mit dem Vorstehenden genügend erklärt erscheinen

sollte, der würde in grosse Verlegenheit kommen, wenn er auseinandersetzen sollte, warum denn nicht jedes normale Säugethier periodisch athmet.

Unsere Curven haben gezeigt, dass häufig schon vor der Erregung des respiratorischen Centrums, mindestens aber gleichzeitig mit derselben, eine dyspnoische Erregung des Gefässsystems statthat, und da bei einem normalen Thiere derartiges nicht vorkommt, sondern vielmehr das respiratorische schon erregt wird, bevor es aus irgend welchen Gründen zu einer dyspnoischen Gefässinnervation kommt, so ist zweifellos bewiesen, dass das respiratorische Centrum durch das Morphin im Vergleiche zum vasomotorischen Apparat eine Einbusse erlitten hat. (Wie gross die Einbussen beider waren ist gleichgiltig.) Wieso aber jene Differenzveränderung der Erregbarkeiten zu periodischer Athmung führe, ist ohne Weiteres noch nicht zu verstehen.

Indessen wollen wir uns vorläufig dabei beruhigen, die nächsten Ursachen der Erscheinungen ermittelt zu haben. Versuchen wir es nun, auch für die Curven der Reihe A die Deutung bis zu dem gleichen Punkte zu führen.

Sehen wir hier zunächt nur das Verhältniss zwischen Athmung und Pulsfrequenz an und vernachlässigen wir vorläufig ganz und gar die Beziehung zwischen Pulsfrequenz und Blutdruck (resp. zwischen Pulsfrequenz und Gefässinnervation).

Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet gestaltet sich die Sache überraschend einfach. Der Leser wolle die einzelnen Curven der ersten Reihe (Fig. 1—9) anschauen. So mannigfach ihre Configurationen sind, so gross die oben beschriebenen Verschiedenheiten sind, — so zeigen sie eines doch ganz durchgehend: Die grösste Pulsverlangsamung ist dort wo das Maximum der Athmung ist; wo die Athmung mit dem tiefsten Athemzuge einer decrescendo verlaufenden Serie beginnt, da ist das Maximum der Pulsverlangsamung am Ende der Pause hart vor und über dem ersten Athemzuge; wo die Athmungscurve sich symmetrisch präsentirt, da fällt das Maximum der Verlangsamung in die Mitte u. s. w.

Kurz, — wo der dyspnoische Zustand des Blutes am grössten ist, da ist die Pulsverlangsamung ebenfalls am grössten; und dort, wo wir nach den weiter oben gegebenen Auseinandersetzungen das Befinden des Thieres als am meisten vom dyspnoischen Zustande entfernt betrachten mussten, d. h. etwa gegen die Mitte der Pause, dort ist die Pulsfrequenz am grössten. Diese Verhältnisse gelten für sämmtliche Curven der ersten Reihe.

Wenn wir ferner aus den Versuchen mit Vagusdurchschneidung erfahren haben, dass jene Pulsverlangsamung auf centraler Vaguswirkung beruhe, so hat es jetzt keine Schwierigkeit mehr, die Ursache jener Erregung des Vagustonus anzugeben.

Auch hier, wie in der Abwägung der Causal-Beziehung zwischen Athmung und Blutdruck, kann eine ausschliessliche Abhängigkeit der Pulsverlangsamung von der Athmung, oder letzterer von der Pulsverlangsamung durchaus nicht statuirt werden. Da die Pulsverlangsamung oft eintritt, bevor das Thier athmet, so kann die maximale Athmung die Pulsverlangsamung auch dort nicht bedingen, wo sie gleichzeitig erscheinen. Ausserdem kann man aber überhaupt durch maximale Athmung keine derartigen Pulsverlangsamungen erzeugen; im Gegentheil nimmt im Experimente im Allgemeinen die Pulsfrequenz der Warmblüter bei Verstärkung der Athmung zu. Auf der anderen Seite kann man aber das Eintreten des Respirationsmaximums auch nicht durch die Pulsverlangsamung allein erklären, da ja die gleiche Periodicität bestehen bleibt, auch wenn es nach Vagusdurchschneidung nicht mehr zu Pulsverlangsamung kommt. (Freilich wird die durch die Pulsverlangsamung bewirkte Beeinträchtigung der Circulation die Dyspnoe verstärken.) Vorbehaltlich der Erwägung, ob die Gefässinnervation resp. der Blutdruck nicht einen nennenswerthen Einfluss auf das Verhalten der Pulsfrequenz ausübt, werden wir daher auch bezüglich der Beziehung zwischen Puls und Athmung zu der Annahme genöthigt, dass jener dritte Factor beide gleichmässig beherrsche — dass die von uns beobachtete Erregung des Vaguscentrums ebenfalls eine dyspnoische ist und dass die Abnahme dieser Erregung zur Pause hin die Folge der Eu- resp. Apnoe ist. Es verhält sich also der Puls hier ganz so wie bei einem künstlich respirirten (und zu spontaner Athmung irgendwie [beiderseitiger Pneumothorax, Curare u. s. w.] unfähig gemachten) Thiere wo das Herbeiführen des dyspnoischen Zustandes (durch Aussetzen der Athmung) Pulsverlangsamung bedingt, während im eu- resp. apnoischen Zustande die Frequenz zur Norm zurückkehrt. Bekanntlich ist auch in diesem Falle die Pulsverlangsamung die Folge einer Erregung des Vaguscentrums.

Anscheinend complicirter gestaltet sich in den Curven der ersten Reihe (Fig. 1—9) das Verhältniss zwischen Blutdruck und Pulsfrequenz, die sich bei einer flüchtigen Betrachtung der Curven in ihrer gegenseitigen Beziehung an gar keine Regel zu halten scheinen.

Aber auch hier lässt sich die Betrachtung sofort vereinfachen. Denken wir uns die Blutdruckcurve in ihre zwei Componenten auf-

gelöst: nämlich in die Curve der peripherischen Widerstände (resp. der Gefässinnervation) und in die Curve der geleisteten Herzarbeit, sofern sie durch die Pulsfrequenz bestimmt ist. Die erstere Curve ist uns gegeben durch die Curven der zweiten und dritten Reihe, in denen die Herzaction keine Verlangsamung und daher die Herzarbeit keine Verminderung (sondern im Gegentheil eine durch das Wachsen der Ansprüche provocirte Steigerung) erfuhr. Die Curve der Herzarbeit, sofern sie durch die Pulsfrequenz bestimmt wird, erfährt dann überall dort eine Vertiefung wo die geringste Frequenz statthat. Die Zeit der bedeutendsten blutdruckerniedrigenden Vertiefung dieser Curve ist der Moment des grössten Athmungsbedürfnisses. Derselbe Moment ist aber auf der anderen Seite auch der Zeitpunkt der höchsten blutdrucksteigernden Gefässinnervation; je nach der individuellen Leistungsfähigkeit der beiden vielleicht auch durch das Gift in verschiedenem Grade tangirten Mechanismen wird daher die resultirende factische Blutdruckscurve in den Curven der ersten Reihe sich im Momente des dyspnoischsten Blutzustandes auf dem Gipfel oder in der Tiefe befinden müssen. So wäre denn das wechselnde Ortsverhältniss der Pulsverlangsamung auf der Blutdruckcurve durchaus klar und ebenso wird die blutdrucksteigernde Wirkung der später zunehmenden Pulsfrequenz während des Abfalls der Athmung und zur Pause hin bald über die blutdruckerniedrigende Wirkung der nachlassenden Gefässinnervation siegen, bald gegen sie unterliegen, und im Allgemeinen wird und muss ein Abfallen der Curve hinter dem Punkte des dyspnoischsten Momentes um so ausgesprochener sein, je ausgesprochener ein Ansteigen der Curve zu diesem Zeitpunkte hin stattgefunden hatte. Denn wenn vorher die Gefässinnervation trotz der verminderten Herzarbeit den Druck steigerte, so wird das nachherige Aufhören ihrer Kraftleistung auch mehr ins Gewicht fallen als die Zunahme der Pulsfrequenz und daher der Druck trotz des Ansteigens letzterer doch sinken (s. Fig. 1). Andererseits sind auch die Fig. 5—7 leicht zu verstehen, wo der Wegfall der den Blutdruck so entscheidend herabdrückenden Pulsverlangsamung den Druck trotz nachlassender Arteriencontraction sofort in die Höhe gehen lässt.

Bei der innigen Verknüpfung, die zwischen den nervösen Centren besteht, welche die Innervation des Herzens, der Gefässe und des Athmungsmechanismus versehen, bei der bekannten Wechselwirkung die fortwährend unter ihnen im physiologischen Zustande statthat,

wäre es unrichtig anzunehmen, dass mit den Innervationen, die wir bisher abgehandelt haben, die Sache vollständig erschöpft sei. So wird, wie im physiologischen Zustande, auch in unseren Versuchen ein Ansteigen des Druckes an und für sich, unabhängig von der Beschaffenheit des Blutes eine Pulsverlangsamung bewirken (wenn die Vagi unversehrt sind). Ein Theil der Pulsverlangsamung im dyspnoischen Momente wird also auf Rechnung einer etwa bestehenden Drucksteigerung zu bringen sein. Oft ist aber gerade dann der Druck gar nicht erhöht, also in diesem Falle auch nicht die Ursache der Pulsverlangsamung; so ist also die wesentliche Ursache der Pulsänderung nicht in den Aenderungen des Drucks zu suchen. Derartiger unwesentlicher Beeinflussungen wären noch mehrere zu finden. Aber wir wollen uns begnügen, den wesentlichen Einflüssen nachgespürt zu haben. Der bemerkenswertheren dieser nebensächlichen Einflüsse ist übrigens schon oben im Texte gedacht worden, so des den Eintritt der Athmung begünstigenden Einflusses, den das Sinken des Blutdrucks ausübt, sobald eine bedeutende Pulsverlangsamung gegen Ende der Pause die Arbeit des Herzens sehr stark vermindert und manches Andere.

Ueber den Unterschied der Curven bei vagotomirten und bei atropinisirten Thieren.

Die Versuche der Reihe B (Vagusdurchschneidung) und C (Atropin) waren unternommen worden um jene Pulsverlangsamung zu eliminiren, die sich in den Curven der Reihe A in so bedeutender Weise geltend gemacht hatte und, wie wir wussten, auf einer Erregung des Vaguscentrums beruhte. Niemand wird erwarten, dass jene beiden Eingriffe, Vagusdurchschneidung und Atropinvergiftung, auf unsere Curven gerade nur den einen von uns erstrebten Einfluss haben werden, nämlich die Herzaction vom Vaguscentrum unabhängig zu machen; auf gewisse Unterschiede konnte man wohl gefasst sein. Die Erfahrung zeigte aber, dass diese Unterschiede doch über Erwarten gross sind. Wie weit eine gewisse principielle Uebereinstimmung zwischen den beiden Curvenreihen besteht, haben wir im Vorangehenden erörtert. Wenden wir uns jetzt zu den Unterschieden.

Die Curven der Athmung sowohl als des Blutdrucks der atropinisirten Thiere sind durchaus symmetrisch. Der Druck steigt jedesmal vor dem Beginne der Athmung und sinkt von der Mitte der Athmungsperiode an ab.

Anders verhält es sich bei den vagotomirten Thieren. Das An-

steigen des Drucks, bezogen auf den Beginn der Athmung, erfährt hier eine bedeutende Verzögerung (bis 6 Secunden) und die völlige Harmonie der beiden Curven ist hier nicht vorhanden.

Woher rührt diese Verzögerung, die nach Atropin nicht zu Stande kommt?

Die Ursache muss selbstverständlich in der Verschiedenheit der beiden Eingriffe gelegen sein. Und in der That diese Verschiedenheit ist keine unbedeutende. Durchschneiden wir doch im Vagus noch so manche Fasergattung, welche Atropin intact lässt, beispielsweise die Fasern, welche mit dem Athmungscentrum in Verbindung stehen. Sollte vielleicht hier die gesuchte Ursache zu finden sein? Gewiss nicht. Vagusdurchschneidung verlangsamt die Athmung, verzögert den einzelnen Athemzug, verzögert also auch, wofür selbst unsere Curven sprechen, den Eintritt der Athmung, verlängert die Pause; je mehr aber die Athmung verzögert ist, um so früher müsste relativ die Drucksteigerung eintreten, da diese ja, wie wir bewiesen, direct nicht abhängig vom Eintritt der Athmung ist. Und nun findet das Umgekehrte statt. Die Durchschneidung der das respiratorische Centrum beeinflussenden Vagusfasern kann also an der in Rede stehenden Verzögerung der Blutdrucksteigerung nicht schuld sein. Wir müssen jetzt daran denken, ob die Ursache hierzu nicht vielleicht darin gelegen ist, dass wir Fasern im Vagus durchschnitten haben, welche in Beziehung zum vasomotorischen Centrum stehen. Nun lehrt die Physiologie, dass im Vagus der Kaninchen sogenannte pressorische Fasern existiren, d. h. solche, deren Erregung reflectorisch eine Blutdrucksteigerung verursacht. (Der Depressor war in unseren Versuchen unverletzt.) Diese Fasern würden sich eigentlich in nichts von anderen sensibelen Fasern unterscheiden, denen ja die gleiche Fähigkeit zukommt. Ob diese Fasern einen Tonus besitzen oder nicht, darüber gibt die Physiologie keinen Aufschluss.

Um hierüber Klarheit zu bekommen, atropinisirte ich ein Kaninchen, mass den Blutdruck und durchschnitt beide Vagi. Der Blutdruck sank etwas. Voreilig wäre es, hieraus einen Tonus jener im Vagus enthaltenen Fasern zu erschliessen. Da wir durch Rossbach wissen, dass der Vagus (am Halse) vasomotorische Fasern für gewisse Abdominalgefässe enthält, so kann jenes geringe Sinken des Drucks sehr wohl durch eine Lähmung jener Gefässe bedingt sein. Als ich weder sah, wie ich der Sache schnell beikommen könnte und da andererseits ich mich nicht zu weit seitwärts verlieren wollte, so brach ich die Sache hier ab und beschloss in meinem Raisonnement und ferneren Experimenten mit beiden Möglichkeiten zu rechnen — sowohl an den Fall des Vorhandenseins als des Fehlens eines Tonus jener Fasern zu denken.

Nehmen wir an, jene Fasern hätten einen Tonus. Dann würde die Durchschneidung derselben eine Verminderung des Drucks bewirken (die freilich in den meisten Fällen durch die Befreiung des Herzens von den Fesseln des Vaguscentrums übercompensirt wird). Die ganze Druckcurve würde etwas niedriger kommen, als sie ohne die Existenz jener tonisch erregten Fasern sein würde, — aber eine Verspätung der Drucksteigerungen ist so nicht möglich. (Die gleiche Schlussfolgerung wäre zu ziehen bezüglich der [Rossbach'schen] vasomotorischen Fasern des Vagus; auch die Durchschneidung dieser kann die Druckcurve in toto niedriger stellen aber ihren Verlauf, ihre Form nicht ändern.) Nehmen wir an jene pressorischen (centripetalen Fasern hätten keinen Tonus: in diesem Falle muss es gleichgiltig sein, was mit ihnen gemacht wird. Es ist aber noch ein dritter Fall möglich und von vornherein sehr plausibel. Sie könnten für gewöhnlich in Ruhe sein und unter gewissen Umständen in Erregung kommen. Für unsere Verhältnisse wäre daran zu denken, ob im Beginne und auf der Höhe des dyspnoischen Stadiums nicht die Erregung des vasomotorischen Centrums zum Theil eine reflectorische sei und durch Erregungen bedingt werde, welche in jenen Fasern verlaufen, sobald ihre (vermuthlich in den Lungen gelegenen) Endigungen von venösem Blute umspült werden. Dann — sollte man meinen — könnte durch den Fortfall dieser Erregungsquelle wohl eine Verzögerung der Erregung im vasomotorischen Centrum zu Stande kommen. Bei genauerer Ueberlegung ergibt sich aber, dass in dieser Form der Gedanke nicht festgehalten werden kann. Der Fortfall eines Erregungs*zuwachses* müsste die Curvenerhebung in toto abflachen; wenn wir aber die Curven der zweiten Reihe (Tafel VIII. Fig. 10—15) betrachten und sie mit den übrigen Curven vergleichen, welche von Thieren mit intacten Vagis geliefert wurden, so fällt im Gegentheil auf, — und das kommt jetzt zum ersten Male zur Sprache —, dass die Druckerhebung eine besonders *hohe, bedeutende* ist. Das vereint sich nicht mit der Annahme, es sei ein Erregungszuwachs fortgefallen. Und doch, dass die centripetalen, pressorischen Vagusfasern bei der Blutdrucksteigerung betheiligt seien, welche bei ungenügender Ventilation des Blutes entsteht, — dieser Gedanke muss etwas Richtiges enthalten.

Sehen wir uns noch einmal die Curven Fig. 10—15 genauer an und vergleichen wir sie mit den übrigen, ob wir nicht noch einen durchgehenden Unterschied entdecken können, der uns vielleicht auf die richtige Fährte bringen möchte. Ich vermag nichts anderes zu entdecken, als dass die Erhebung der Curve bei den vagotomirten

Thieren eine wesentlich steilere ist als bei den übrigen. Namentlich gilt dies bei Vergleichung ersterer mit denen der atropinisirten Thiere. Später und steiler — das ist der Unterschied.

Im Laufe unserer Untersuchung hatten wir schon mehreremale die Uebereinstimmung zu erkennen Gelegenheit gehabt, die in unseren Versuchen zwischen den Vorgängen der Athmung und denen der Gefässinnervation besteht. Sollte von diesem Gesichtspunkte aus nicht ein besseres Verständniss auch für die uns augenblicklich beschäftigende Erscheinung zu gewinnen sein?

Nach Vagusdurchschneidung tritt die Athmung später und heftiger auf als in der Norm. Sollte vielleicht der Vagus zum vasomotorischen Centrum in einer gleichen oder doch ähnlichen Beziehung stehen, wie zum respiratorischen Centrum? Und könnte dies das „Später und steiler" der Druckcurve nicht ganz gut erklären?

Nehmen wir vorläufig an, diese Vorstellung wäre richtig und sehen wir nach, ob sie alles wirklich erklären kann. Erst wenn sie diese Probe bestanden hat, wird es sich verlohnen, sie experimentell auf ihre thatsächliche Richtigkeit zu prüfen.

Die Reizung der sogenannten inspiratorischen Fasern des Vagus führt, so lange sich das Athmungscentrum im Zustande der Reizfreiheit, der Apnoe befindet, bekanntlich keine Erregung desselben herbei; dies geschieht erst, wenn das Blut einen gewissen, übrigens sehr niedrigen Grad von Sauerstoffmangel hat, alsdann — also wenn der Reiz im Athmungscentrum sich zu regen beginnt, beschleunigen die auf den Vagusfasern von der Peripherie herkommenden Erregungen den Erguss der Erregung des Athmungscentrums und da jene Vorgänge von nun an fortbestehen bleiben, so tritt dieser frühe Erguss immer wieder ein und der Reiz staut sich im Centrum nie zu einer grossen Höhe auf. Zu dieser Aufstauung kommt es aber, sobald jene Fasern durchschnitten sind. Daher verzögert sich erstens von nun an die Entladung, und wenn sie kommt so ist sie bedeutender.

Wenn die centripetalen (sogenannten) pressorischen Fasern des Vagus zum vasomotorischen Centrum in ähnlicher Beziehung stünden, so müsste auch hier die durch das Venöswerden des Blutes in dem vasomotorischen Centrum veranlasste Erregung früher und in fortwährend bescheidenem Maasse stattfinden, so lange jene Fasern intact sind, — die Erregung müsste sich dagegen aufsammeln und plötzlich mit der ganzen aufgestauten Kraft ausströmen, sobald die Erregungen jener Fasern, welche früher den Erguss begünstigten, ihm nicht mehr zugeführt werden. Da die Höhe des Blutdrucks (bei

gleichbleibender Herzaction) der Ausdruck des vasomotorischen Erregungszustandes ist, so würde die Druckcurve für sich allein sehr gut erklärt sein. Die Verspätung der Drucksteigerung wäre zurückzuführen auf die Verspätung der vasomotorischen Innervation. Die grössere Steilheit könnte in Parallele gesetzt werden zu der steilen und dyspnoischen Inspiration, die nach Vagusdurchschneidung auftritt. Es könnte sehr wohl sein, dass bei intactem Vagus immer eine allmähliche Entladung des ja nebenbei stets noch tonisch fungirenden vasomotorischen Centrums stattfände, gewissermaassen in Form einer Woge, während diese Erregung nach Vagustrennung in Form eines Stosses zu Stande käme. Wenn diese Vorstellung richtig ist, so muss natürlich die Verspätung des Beginnes der Erregung noch grösser erscheinen. Denn wenn schon das Maximum der Erregung nach Vagusdurchschneidung später fällt, als bei intactem Nerven, so muss die Steilheit des Ansteigens zu diesem Maximum im ersten Falle den Beginn der Curvenerhebung noch ferner verzögern. Und diese weitere Verzögerung wäre offenbar der Grund für die relative Verspätung der Druckerhebung im Vergleich zum Beginne der Athmung, bei welcher schon unter physiologischen Verhältnissen in Anbetracht der rein rhythmischen Action des respiratorischen Centrums eine Verzögerung des Erregungsergusses besteht, wodurch die vasomotorische Innervation einen Vorsprung bekäme, den sie nach Vagustrennung wieder verlöre. Schliesslich würden wir uns aber auch dabei beruhigen, dass die Verknüpfungen des Vagus mit den beiden Centren, so ähnlich sie auch sind, doch von der Art sind, dass das eine Centrum (das vasomotorische) bei intactem Nerven eine grössere Erleichterung des Erregungseintrittes erführe als das andere. Die relative Verzögerung der Drucksteigerung in unseren Curven im Vergleich zum Athmungsbeginn ist übrigens jedenfalls zum Theil eine nur scheinbare. Fehlte dort, wo im Beginne der Athmung die Druckcurve horizontal läuft, wirklich die neue Gefässinnervation noch, so müssten die stark dyspnoischen Inspirationen (inspiratorische) Einziehungen der Druckcurve verursachen. Diese sind aber nicht zu sehen, während die exspiratorischen Erhebungen oft recht auffallend ausgesprochen sind Also hat während jener Inspirationen eine Zunahme der Gefässinnervation stattgehabt. Die Druckcurve als Resultirende zweier in entgegengesetztem Sinne wirkenden Kräfte konnte dabei sehr wohl horizontal bleiben, ja sich möglicherweise sogar senken und doch war die Innervation gestiegen.

Ausserdem und hauptsächlich aber darf man nicht vergessen,

dass der Eintritt einer Drucksteigerung als Signal für die Erregung des vasomotorischen Centrums nicht gleichwerthig gesetzt werden darf der Bedeutung der Inspiration als Signal des Erregungsergusses im respiratorischen Centrum. Ein verschwindend kleiner Zeitraum liegt zwischen der Erregung des letzteren und dem Eintritte der Inspiration. Ganz anders beim Blutdruck. Abgesehen von der grösseren Langsamkeit, mit welcher in der glatten Muskelfaser die Contraction zu Stande kommt — benutzen wir hier als Signal eine viel später liegende Erscheinung. Nicht den Moment der Contraction der glatten Muskelfaser registriren wir, sondern erst den Augenblick, wo in Folge der Arbeit mehrerer hierauf folgender Herzsystolen der Blutdruck zu steigen beginnt. Denn nicht die Contraction der kleinsten Arterien als solche steigert ja den Blutdruck, sondern das bei nun verengten Abflussröhren weiter arbeitende Herz. Der Moment der Erregung des vasomotorischen Centrums muss also um mehrere Herzschläge rückwärts von jener Stelle statuirt werden, an welcher der Druck steigt. Nimmt man hierzu noch die oben erörterte durch die dyspnoischen Inspirationen bewirkte Verdeckung einer früheren Drucksteigerung, so ist — unter Zugrundelegung der vorläufig angenommenen Verknüpfung des Vagus und des vasomotorischen Centrums — alles genügend erklärt.

Selbstverständlich kann ein plötzliches Aufwärtsschnellen, ein ruckweises Steigen der Druckcurve nicht statthaben. Es sind die glatten Muskelfasern nicht im Stande sich ruckweise zu contrahiren und wenn sie dies selbst könnten, so würde doch nur die einzelne Faser, oder allenfalls gewisse Arterien sich ruckweise contrahiren können; bei dem weit verästelten Gebiete der Aorta wird die Verengerung des Gesammtquerschnittes doch keine so ganz plötzliche sein können. Aber auch wenn diese so ruckweise sich herstellte, so würde doch der Druck nicht anders als in unseren Curven wachsen können, denn — wie oben auseinander gesetzt ist — nicht die Verengerung des Strombettes als solche ist die nächste Ursache der Drucksteigerung, sondern die auf diese folgende Herzaction; es könnte also nur stufenweise mit jeder Systole der Druck etwas wachsen, selbst wenn die Verengerung ruckweise entstände. Dass diese Betrachtungsweise richtig ist, geht aus Versuchen hervor, in denen der Druck in der bisherigen Weise registrirt wurde, und dann plötzlich die Aorta, dicht unter ihrem Durchtritte durch das Zwerchfell, comprimirt wurde; auch hier steigt der Druck trotz plötzlicher Verengerung des Abflussrohres ganz wie in unseren Curven (bei vagotomirten Thieren). Die gleiche Form bekommt man auch,

wenn man das vasomotorische Centrum direct elektrisch stark reizt, — wie dies in zahlreichen publicirten Curven aus derartigen Versuchen zu erkennen ist.

Unsere Erklärung umschliesst also vollständig die beobachteten Thatsachen; sie wäre eine völlig befriedigende, wenn nur ihre Grundlage weniger hypothetisch wäre. Die Grundlage unserer Erklärung war aber, wie man sich erinnern wird, die Annahme, dass die centripetalen, sogenannten pressorischen Fasern in einem ähnlichen Verhältniss zum vasomotorischen Centrum stehen, wie die sogenannten inspiratorischen Fasern desselben Nerven zum respiratorischen. So plausibel diese Annahme ist, so misslich ist es, sie zur Grundlage einer Erklärung von Thatsachen zu machen, aus denen sie selber erst abgeleitet ist.

Prüfen wir sie daher auf ihre Richtigkeit. Ich übergehe jene halb-beweisenden Versuche, mit denen man in der Regel derartige Prüfungen beginnt, und wende mich gleich zu demjenigen Versuch, den ich für den beweiskräftigsten halte, um die Frage zu entscheiden.

Einem Kaninchen werden beide Vagi durchschnitten; Kymographionversuch; das centrale Ende des einen (r.) Vagus wird jetzt mittelst Inductionsströmen eines du Bois-Reymond'schen Schlittens gereizt; von unwirksamen Stromstärken beginnend, verstärke ich die Stromstösse bis die Athmung häufig und oberflächlich zu werden beginnt. Hierauf wird die Reizung beendet und das Thier künstlich respirirt, so dass mässige Apnoe besteht (3—4 Secunden nach dem Aufhören der künstlichen Athmung beginnt das Thier spontan zu respiriren). Während der künstlichen Athmung oder unmittelbar nach Aufhören derselben, also im Beginne der apnoischen Pause reize ich mit derselben Stromstärke, das Thier macht keine Athembewegung. Die Blutdruckcurve zeigt Folgendes: Dort wo das Thier spontan athmete stieg während der Reizung der Druck an zugleich mit der Beschleunigung und Verflachung der Athmung. Dagegen blieb auf Reizung in der Apnoe diese Steigerung des Drucks ebenso aus, wie die Athembewegungen, auch der soweit verstärkte Reiz, dass er am spontan athmenden Thiere Athmungsstillstand bewirkte, erhöhte den Druck während der Apnoe nicht.

Damit ist die Aehnlichkeit der Einwirkung des Vagus auf die beiden Centra zur Genüge klargethan. Wo sich ferner bei einem morphinvergifteten Thiere (mit durchschnittenen Vagi) periodische Athmung zeigte, liess sich durch gelinde Vagusreizung die Verspätung sowohl als auch die Steilheit der Druckerhebung ebenso beseitigen, wie das Einsetzen der Athmung mit Dyspnoe. Um diese Erfahrungen bereichert, können wir nunmehr in der That die oben mit allem Vorbehalte gegebene Erklärung dreist adoptiren.

So wären denn auch die von den vagotomirten Thieren gelieferten Curven, wie mir scheint, durchaus genügend erklärt.

Woher rührt die Periodicität der Athmung?

So klar auch die Verhältnisse gestellt werden konnten, die dem einzelnen Curvenabschnitt seine Form verliehen, so ist die Ursache der Periodicität der Athmung bis hierher noch keineswegs klar geworden. Denn da wir gesehen haben, dass die Drucksteigerung nicht die Ursache der Athmung und die Drucksenkung nicht die Ursache der Apnoe ist, so muss man sich mit Recht fragen, welche sonstigen Vorgänge denn das Thier dazu zwingen sich von Zeit zu Zeit in Apnoe zu versetzen und dann zum Schluss dieser Apnoe nicht, wie jedes normale Individuum am Schluss einer irgendwie bewirkten Apnoe rhythmisch die Athmung wieder zu beginnen, sondern sich durch eine besonders ausgiebige Athmung auf längere oder kürzere Zeit wieder apnoisch zu machen.

Dass der Antrieb hierzu nicht von dem gleichmässig und stetig im Thierkörper ablaufenden Sauerstoffschwund herrühren könne, und dass hierfür ebensowenig die durch das Morphin verursachte Verminderung der Erregbarkeit des respiratorischen Centrums für sich allein verantwortlich gemacht werden kann, habe ich bereits früher (a. a. O. 1874) dargethan. Folgende Betrachtung wird in aller Kürze die hierbei in Frage kommenden Verhältnisse illustriren.

Die Erregbarkeit sei beliebig stark vermindert und es sei auf irgend welche Weise eine Apnoe herbeigeführt. Von jetzt an wird die Venosität des Blutes zunehmen; wenn sie jenen Grad erreicht hat, bei welchem im normalen, unvergifteten Thiere der Mechanismus der Athmung zu spielen beginnt, so bleibt bei unseren Thieren alles ruhig. Die Venosität steigt weiter und erreicht endlich eine solche Höhe, dass das morphinvergiftete Centrum erregt wird, und jetzt muss, allerdings mit sauerstoffärmerem Gesammt-Arterien-Blute der Mechanismus spielen, ganz wie in der Norm. Heftiger zu reagiren, so dass das Thier sich selbst relativ apnoisch macht, dazu liegt gar keine Veranlassung vor.

Betrachten wir den letzten Athemzug einer längeren Athmungsperiode, an welchen sich eine minutenlange Apnoe schliesst, so müssen wir uns sagen, dass dieser absolut gar nicht von dem Gaszustande des Blutes abhängig sein kann. Der winzige arterialisirende Einfluss dieses letzten oft unglaublich kümmerlichen Athemzuges kommt gegen den sich anschliessenden minutenlangen Sauerstoffverbrauch gar nicht in Betracht. Obwohl der Blutreiz wächst, kommt es jetzt auf längere Zeit nicht mehr zur Athmung, also kann der letzte Athemzug auch nicht vom Blutreiz verursacht gewesen sein. Dass diese Vorstel-

lung richtig ist, lässt sich experimentell beweisen. Wenn ich zu einer Zeit, wo die energischsten Athemzüge bereits vorüber sind, also im Decrescendo, die Trachealcanüle verschliesse, so dass die letzten Athemzüge keine Luft mehr zuführen, so tritt keine Dyspnoe ein, sondern die Athmung erlischt, wie sonst. Die letzten Athemzüge sind also nicht durch den Blutreiz veranlasst gewesen.

Dass an eine Ermüdung des Athmungscentrums nicht gedacht werden darf, geht aus den Versuchen hervor, in denen wir den Luftzutritt im Beginne einer Respirationsperiode behinderten, wo dann die Athmung in normaler Weise sich (auf gewisse Zeit) als unermüdlich zeigt, und ist wie ich an den früheren (a. a. O.) Stellen zeigte a priori absolut unzulässig, da eine periodisch vorübergehende Ermüdung unfehlbar in kurzer Zeit zu tödtlicher Erstickung führen müsste. Alle nervösen Mechanismen unseres Körpers mögen Ermüdung und Erholung zeigen können und selbst ein mässiges Ausruhen des Herzens mag zeitweilig vertragen werden können, — die Ermüdung des Athmungscentrums aber ist der Tod.

Der letzte Athemzug der Athmungsperiode ist also nicht durch den Gaszustand des Gesammtblutes bedingt gewesen; das Thier hat hier vielmehr noch geathmet, obwohl sein Gesammtblut bereits apnoisch war (d. h. sein Athmungscentrum nicht mehr erregen konnte; wie gering oder gross die Erregbarkeit dieses Centrums im concreten Falle ist, bleibt gleichgiltig). Es muss also ein Reiz hinzugekommen sein, der das Thier zu athmen zwang, trotz mangelnden Blutreizes und dessen Aufhören dem Eintritte der Pause zu Grunde lag. Und je mehr die Athmung unserer Thiere sich dem Cheyne-Stokes'schen Typus näherte, d. h. einen zuerst zu-, später abnehmenden Charakter zeigte, um so mehr musste dieser accessorische Reiz von vornherein zuerst zu- und später abnehmen, um beim Beginne der Pause aufzuhören. Ein Warmblüter kann überhaupt durch den blossen Blutreiz nie apnoisch werden.

Wenn z. B. wir Menschen auf unsere Athmung nur den natürlichen Blutreiz einwirken lassen, so werden wir nie apnoisch; sobald wir aber zu diesem vorhandenen Reize noch den Reiz unseres Willensimpulses zufügen, so wird die Athmung stärker und wenn wir diesen neuen Reiz aufhören lassen, sobald der Gaszustand des Blutes für sich allein keine Athmung mehr bedingen würde, — so entsteht Apnoe.

Dass ein durch Morphin schwer betäubtes Individuum, Kaninchen oder Mensch, diesen Reizzuwachs nicht durch einen Willensimpuls liefert, liegt auf der Hand. Welche andere Mittel hat nun aber der

Organismus um unabhängig vom Gaszustande seines Blutes einen Reizzuwachs für die Athmung zu liefern?

Die Erfahrung gibt uns hierüber Mehreres an. Um bei apnoischem Blute Athmung zu erzeugen resp. bei normalem Blute eine verstärkte Athmung zu veranlassen, gibt es viele Mittel: Verblutenlassen, Herzstillstand, Zuklemmen der Hirngefässe, plötzliche Erniedrigung des Blutdrucks, z. B. durch Depressorreizung u. a.

Alle diese scheinbar so verschiedenen Eingriffe haben das Gemeinsame, dass sie die Blutzufuhr zur Medulla oblongata vermindern und ausschliesslich dadurch, dass sie eine plötzliche, das Athmungscentrum reizende Anämie desselben erzeugen, erregen sie es. Denn was nützt es dem Athmungscentrum, dass das Blut apnoisch ist, wenn es das Blut nicht oder nicht in genügender Menge erhält! Abgesehen vom Willen und energischen von aussen her einwirkenden Hautreizen (von denen in unseren Fällen nicht die Rede sein kann) gibt es, so weit unsere heutige Kenntniss reicht, keinen die Respiration bei apnoischem Blute erzeugenden Eingriff, der nicht in die Kategorie der eben erörterten gehörte, der nicht durch Verminderung des Blutzuflusses zur Medulla oblongata jene Wirkung ausübte. Sehen wir uns darauf hin unsere Curven an.

In der That finden wir Beispiele von Athmungseintritt bei Circulationsverhältnissen, die den erörterten entsprechen. In Fig. 5 sehen wir die Athmung eintreten bei stark erniedrigtem Drucke und verlangsamter Herzaction, ebenso in Fig. 7. Noch mehr sprechen in dieser Beziehung die Curven der vagotomirten Thiere, die alle von erniedrigtem Drucke aus ihre Athmung beginnen lassen. Nun, niedriger Druck treibt weniger Blut ins Gehirn — so scheint die Erklärung ja einfach! Aber bereits oben haben wir ja so genau den Beweis liefern können, dass die Athmung vom Druck als solchem in unseren Versuchen ganz unabhängig ist. Man sehe nur noch Fig. 1—4 an, wo die Athmung bei bereits gestiegenem und noch steigendem Druck beginnt, und blicke auf die von den atropinisirten Thieren gelieferten Curven Fig. 16—18. Wie soll hier, wo der Druck, also die Triebkraft a tergo steigt, wie kann hier weniger Blut zur Medulla oblongata kommen? Und gerade dann, wo in diesen Figuren der Druck, also die Triebkraft, sinkt, soll der Zuwachsreiz ja aufhören, soll mehr Blut zum Athmungscentrum fliessen!

Die Drucksteigerung ist, wie wir gezeigt haben, durch eine Contraction peripherischer Gefässe bedingt; soll unter diesen Umständen bei steigender Triebkraft weniger Blut als vorher in die Arterien der Medulla oblongata kommen, so müssen diese sich schlechterdings

stärker verengen, als dies durchschnittlich die übrigen Körperarterien thun. Dass der hierdurch bedingte Reiz mit Aufhören der Gefässinnervation, also bei sinkendem Drucke ebenfalls aufhört, versteht sich dann von selbst. Die im Vergleich zu den übrigen Arterien promptere Contraction der Hirnarterien im Beginne der Athmung, bleibt für unsere in dieser Arbeit mitgetheilten Versuche nur eine Annahme, zu der wir aber mit aller Nöthigung und ohne Möglichkeit eines Ausweges gedrängt sind. Wir sind also zu einer Erklärung der durch Morphin in unseren Versuchen veranlassten periodischen Athmung gelangt, welche durchaus übereinstimmt mit meiner für das klinische Cheyne-Stokes'sche Phänomen aufgestellten Theorie; so ist es denn wohl gestattet beide Phänomene, das klinische und das experimentelle, von einem Gesichtspunkte nunmehr zu betrachten. Wir haben hierzu um so mehr ein Recht, als bekanntlich Traube beobachtete, dass die Darreichung von Morphin bei solchen Patienten das Cheyne-Stokes'sche Phänomen hervorruft, welche in Folge ihrer Erkrankung zu demselben disponirt sind. Da ich ferner bezüglich des klinischen Phänomens die besondere Betheiligung der Hirnarterien weiter verfolgt habe durch Beobachtungen an den Fontanellen kleiner in Cheyne-Stokes'scher Form athmender Kinder, sowie durch Beseitigen der Erscheinung mittelst eines gefässlähmenden Medicaments (Amylnitrit[1])), so ist auch für unsere Morphinversuche die hervorragende Betheiligung der Arterien der Medulla oblongata an der nachgewiesenen vasomotorischen Innervation über das Stadium der Hypothese hinaus.

Teleologisch betrachtet ist es eine sehr zweckmässige und mit anderen Steuerungen des Organismus übereinstimmende Vorrichtung, wenn die bei Erstickungsgefahr auftretende Arteriencontraction gerade im Gebiete des Athmungscentrums besonders stark ausgesprochen ist und durch stärkere frühzeitige Erregung gerade dieser Stelle eine heftigere Athmung erregt, wodurch der Erstickungsgefahr entgegen gearbeitet wird.

---

1) Seit jener Veröffentlichung ist der Einfluss des Amylnitrits auf das Cheyne-Stokes'sche Phänomen durch Claus (Zeitschr. f. Psychiatrie. Bd. 32. S. 437) bestätigt worden. Diese Mittheilung Claus's liefert ausserdem eine werthvolle Ergänzung, indem sie zeigt, dass das Amylnitrit nur bei Gefässlähmung jenen Einfluss auf das Phänomen ausübt. Es blieb nämlich in einem Falle, in welchem das A. an den sphygmographischen Curven die für völlige Gefässlähmung charakteristischen Veränderungen nicht veranlasste, das Phänomen bestehen, während dasselbe in einem anderen Falle unter Gebrauch jenes Mittels aufhörte, wo als Zeichen eingetretener Gefässwirkung die Spannung der Radialarterie niedrig und gleich blieb, während sie sich vor der Inhalation zum Schlusse der Pause erhöht hatte.

Zu meiner früheren Theorie der periodischen Athmung würde ich jetzt noch den Zusatz machen, dass zu deren Zustandekommen es schon genügt, wenn die Arterien der Medulla oblongata gleichzeitig mit der Erregung des Athmungscentrums erregt werden; eine vorhergehende Contraction wird die Erscheinung verstärken und mag bei den ausgeprägten Fällen auch statthaben; sie ist aber nicht unerlässlich und vielleicht auch nicht immer vorhanden.

Nachtrag zu dem vorhergehenden Abschnitte.

Es sind seit dem Erscheinen meiner letzten Veröffentlichung über das Cheyne-Stokes'sche Phänomen von C. Biot zwei Arbeiten[1]) erschienen, die eine sehr interessante graphische Darstellung des Pulses und der Respiration eines im Cheyne-Stokes'schen Typus athmenden Patienten enthalten. Die Uebereinstimmung jener Curven mit den von mir früher mitgetheilten, sowie der in dieser Arbeit vorgelegten Thatsachen ist eine vollständige. Biot gebührt das Verdienst die beiden Curven bei diesem Phänomen als der erste über einander gesetzt zu haben. Auch in seinen Curven sieht man ganz wie in unserer Fig. 1 die Pulsfrequenz am äussersten Ende der Pause und während des Ansteigens der Athmung abnehmen und dann bis weit in die Pause hinein wieder steigen. Aus der Form des einzelnen Pulses der sphygmographischen Curve — der Patient litt an Aorteninsufficienz — lässt sich demonstriren, dass während der Pause zur Zeit der grössten Pulsfrequenz die peripherischen Widerstände für den Blutabfluss aus den Körperarterien geringer waren, als zur Zeit der Pulsverlangsamung resp. zur Zeit der Respiration: es ist nämlich die Figur des Pulsus celer, wie er der Aorteninsufficienz zukommt, nur in der Pause excl. deren Ende ausgesprochen, dagegen nicht während der Athmung; hieraus lässt sich entnehmen, dass das herzdiastolische Absinken des Drucks während der Apnoe leichter zu Stande kommt als während der Athmung. Man sieht: die Uebereinstimmung zwischen den Biot'schen Curven mit meinen früheren und jetzigen Angaben ist eine vollständige. Wenn trotzdem Biot gerade diese Beobachtungen als besonders beweisend gegen meine Auffassung ins Treffen führt, so sind hieran rein sprachliche Missverständnisse schuld. Biot dehnt in seiner Berichterstattung das, was ich vom äussersten Ende der Pause und der beginnenden Respirationsperiode gesagt habe, auf die ganze Pause aus, und, was ich vom Ende der Respirationsperiode und dem grössten Theil der

1) Lyon médical 1876; Étude clin. et exp. s. la respir. de Ch.-St. Paris 1878.

Pause gemeldet habe, lässt er mich von der Respirationsperiode aussagen. Die Folge hiervon ist natürlich, dass er das Gegentheil von dem gefunden zu haben glaubt, was ich berichtet hatte. Ein weiteres Missverständniss ist, dass er mich eine übermässige Arterialisation des Blutes (suroxygénation) während der Pause, die ich als eine apnoische bezeichne, annehmen lässt. In Wirklichkeit habe ich aber stets nur eine so weitgehende Arterialisation in der Apnoe verlangt, dass das Athmungscentrum durch den Blutreiz nicht erregt wird. Wo diese Erregbarkeit durch Krankheit oder Gift sehr erniedrigt ist, da wird das Arterienblut schon recht venös sein können und trotzdem in Bezug auf diesen niedrigen Erregbarkeitsgrad relativ gut arterialisirt sein und deshalb Apnoe verursachen. — Einige andere Irrthümer habe ich neuerdings bereits an einem anderen Orte[1]) besprochen. —

Anderer Natur ist ein Angriff, der meiner Theorie von Seiten J. Hein's[2]) zu Theil wurde. Hein sah eine 70jährige an Fettherz leidende Patientin in Cheyne-Stokes'scher Form athmen und constatirte, dass das Bewusstsein (wie dies schon oft gesehen wurde) während der Pause getrübt oder gar erloschen war, während der Athmungsperiode dagegen wieder erwachte. Dies scheint Hein unverträglich mit meiner Theorie zu sein, und gerade dieser Punkt ist es ausschliesslich, der Hein veranlasst, sich von meiner Theorie abzuwenden und eine neue Erklärung zu versuchen. Nach meiner Theorie wäre, meint Hein, während der Athmung ein verminderter Zufluss eines sogar schlechter arterialisirten Blutes für das Gehirn zu erwarten — und gerade da bestand ein leidliches Bewusstsein; und während der Pause, also wann nach meiner Auffassung gutes Blut reichlich zum Hirn fliesst, erlosch das Bewusstsein. Auf den ersten Blick scheint dies allerdings sehr bedenklich. Und doch ist dieser Fall für mich sehr begreiflich. Ein somnolentes Individuum wird, wenn ich es ungestört lasse, in Schlaf versinken; dagegen sofort erwachen, sobald ich es durch Verschluss von Mund und Nase in Erstickungsgefahr bringe. Was Wunder, wenn jene somnolente Patientin Hein's in Schlaf verfiel, sobald ihr (relativ) apnoisches Blut ihr Ruhe liess; dagegen erwachte, sobald ihr Erstickung drohte?! — Dass diese Auffassung durchaus berechtigt ist, geht aus jenem höchst interessanten Falle hervor, von welchem Ewald[3]) berichtete.

1) Revue mensuelle de méd. et de chir. 1878. No. 9.

2) Wiener med. Wochenschr. 1877. No. 14, 15.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1874. No. 14 (in der Discussion über meine Mittheilung in der Berl. medic. Ges.).

Dieser Fall betraf einen Mann, welcher bei vollem Bewusstsein Cheyne-Stokes'sche Athmung hatte und seine klaren Empfindungen mittheilen konnte. Er erzählte, dass er sich während der Pause (nach mir: Apnoe) sehr wohl befinde; mit der Athmung steige in ihm eine Beängstigung auf, die während der Athmung sich steigere und erst wieder schwinde, wenn er nicht mehr so zu athmen brauche. Hätte jener Mann Neigung zur Somnolenz gehabt, so würde er natürlich eingeschlafen sein, wo er sich behaglich, und aufgewacht sein, wo er sich geängstigt fühlte, — ganz so, wie es bei Hein's Patientin der Fall war.

Was nun die Erklärung betrifft, die Hein im Gegensatz zu mir von dem Phänomen überhaupt gibt, so wird der Leser, der sich für diese Streitfrage interessirt, und die Arbeit Hein's durchliest, sofort sehen, dass Hein eigentlich nur seine Auffassung darüber auseinandersetzt, wie, bei gegebener Cheyne-Stokes'scher Athmung, das Individuum wirthschaftet; wieso es aber zu einer periodischen Athmung überhaupt kommt, darüber schweigt Hein. Oben hatten wir unsere Curven zuerst auch nur in dieser Weise discutirt; wir hatten uns zuerst nur um das Wie des Haushalts gekümmert, und erst als wir dies in genügender Weise erörtert hatten, schritten wir zur Ermittlung der letzten Ursache. Dass Hein bei seiner rein theoretischen Erörterung auch die Form des Haushalts sich anders vorstellte, als wir dies nach directen Beobachtungen thun müssen, erledigt für mich die Sache vorläufig, und ich muss den sich hierfür noch interessirenden Leser auf das Original verweisen und ihn bitten mit den Erörterungen Hein's, sofern sie durch das Vorstehende ihm noch nicht ganz erledigt scheinen sollten, auch meine in den mehrfach citirten Abhandlungen vorgelegten Erwägungen zu vergleichen.

(Schluss folgt.)

Fig. 1

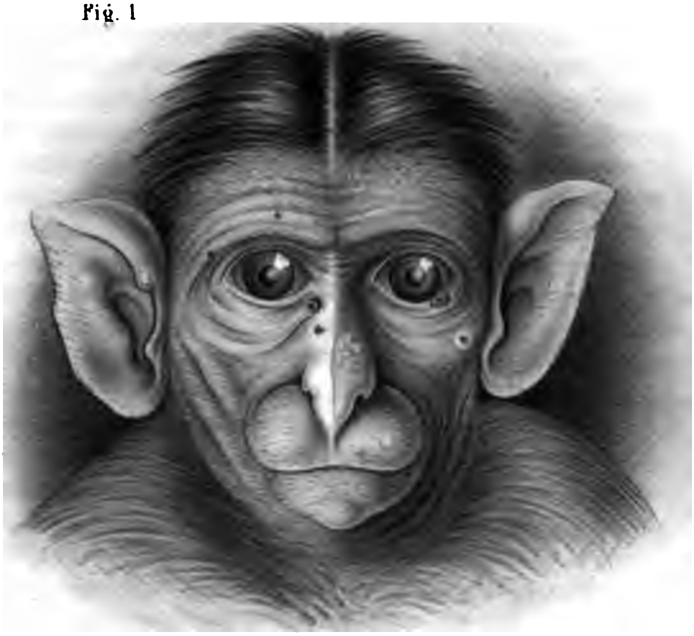


Fig. 2.



Tafel I u. II.

Fig. 4.

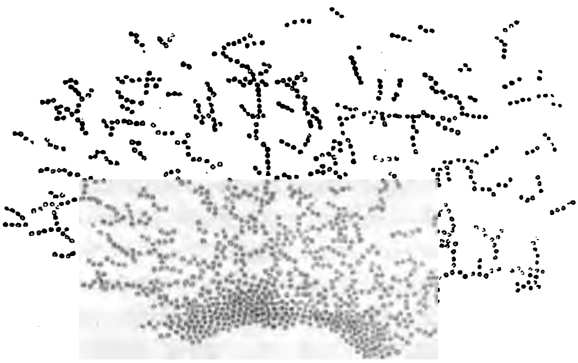


Fig. 3.



l. in Leipzig

Lith. Anst. v. J. G. Bach Leipzig

Fig. 2.



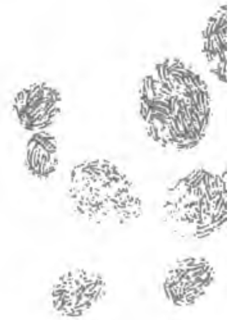


Fig. 1.





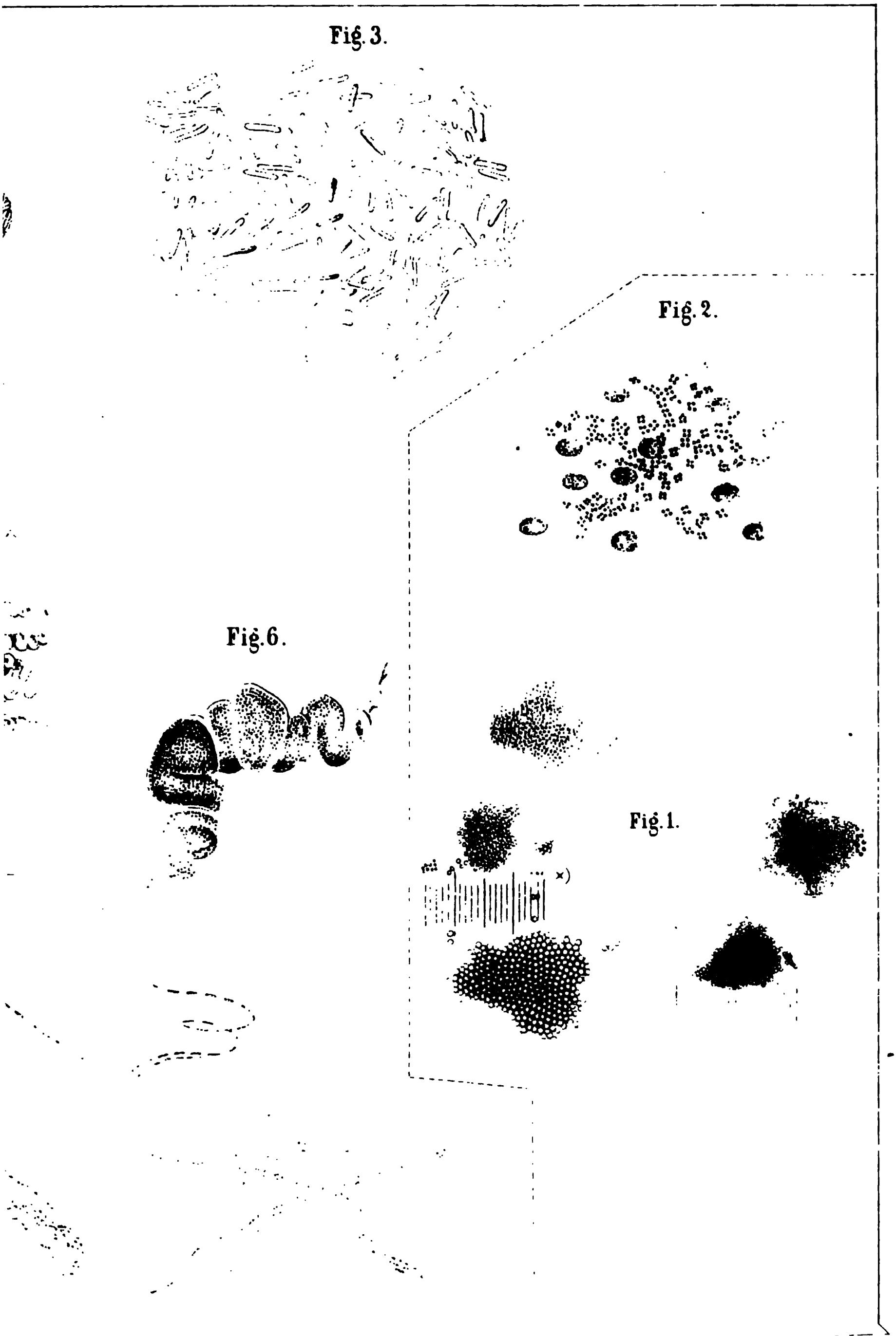


Fig. 3.

Fig. 2.

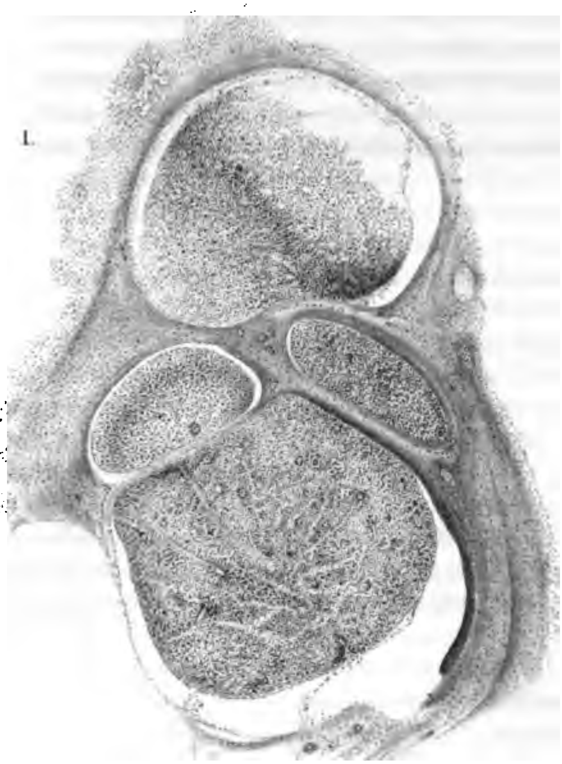
Fig. 6.

Fig. 1.

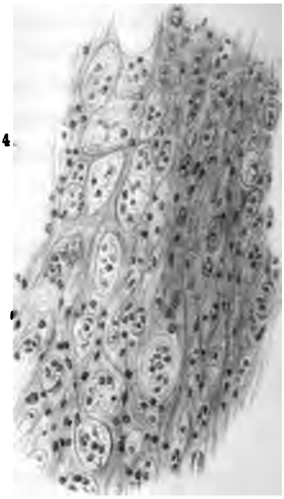
ipzig

Lith Anst v J G Bach, Leipzig

1.



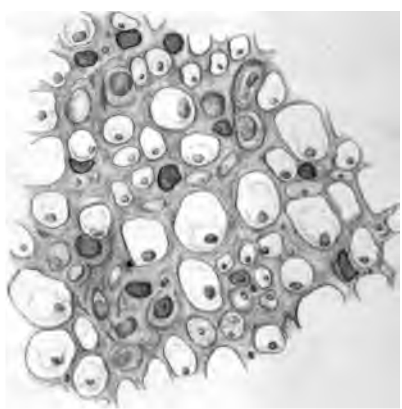
4.



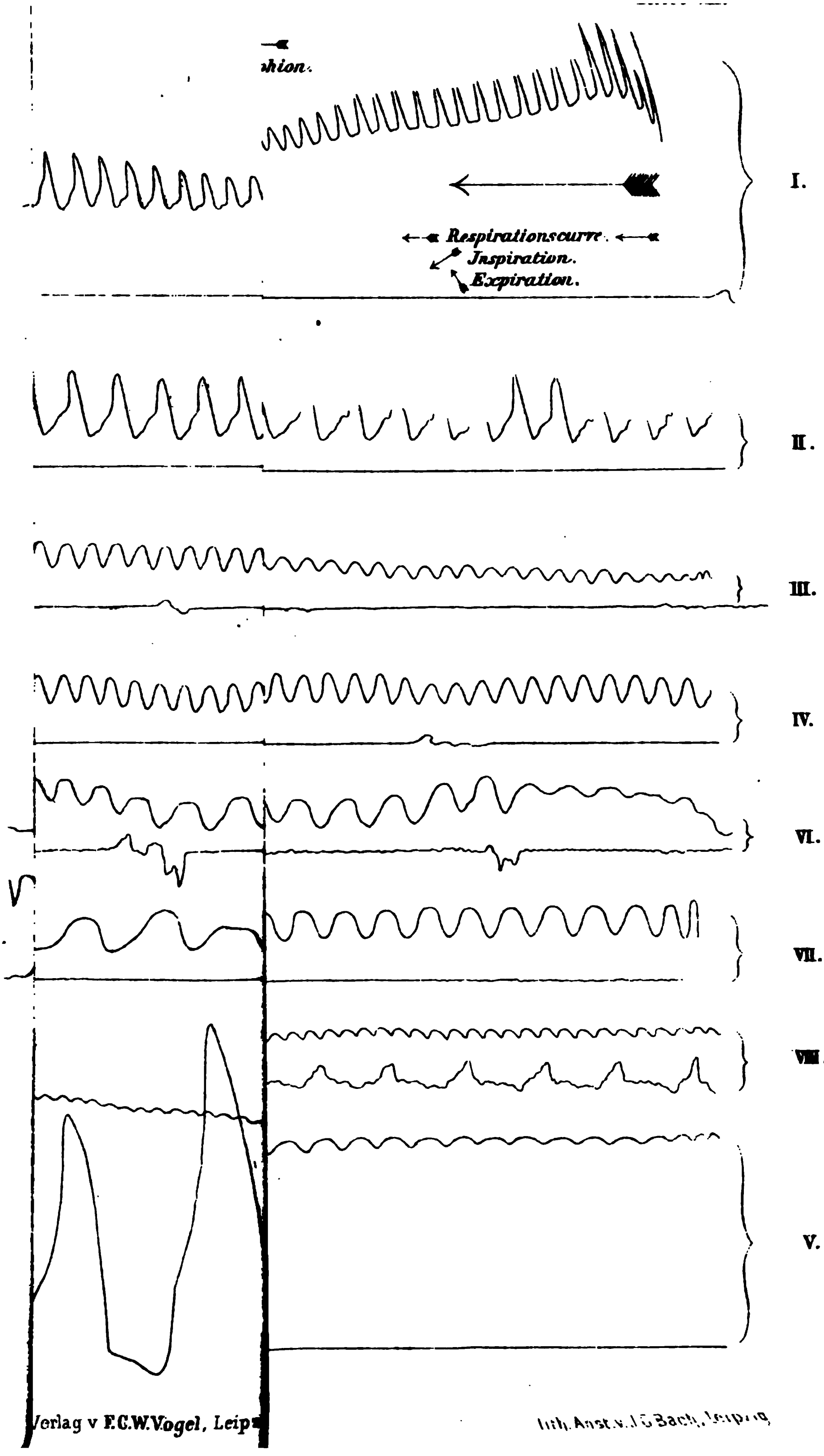
2.



3.



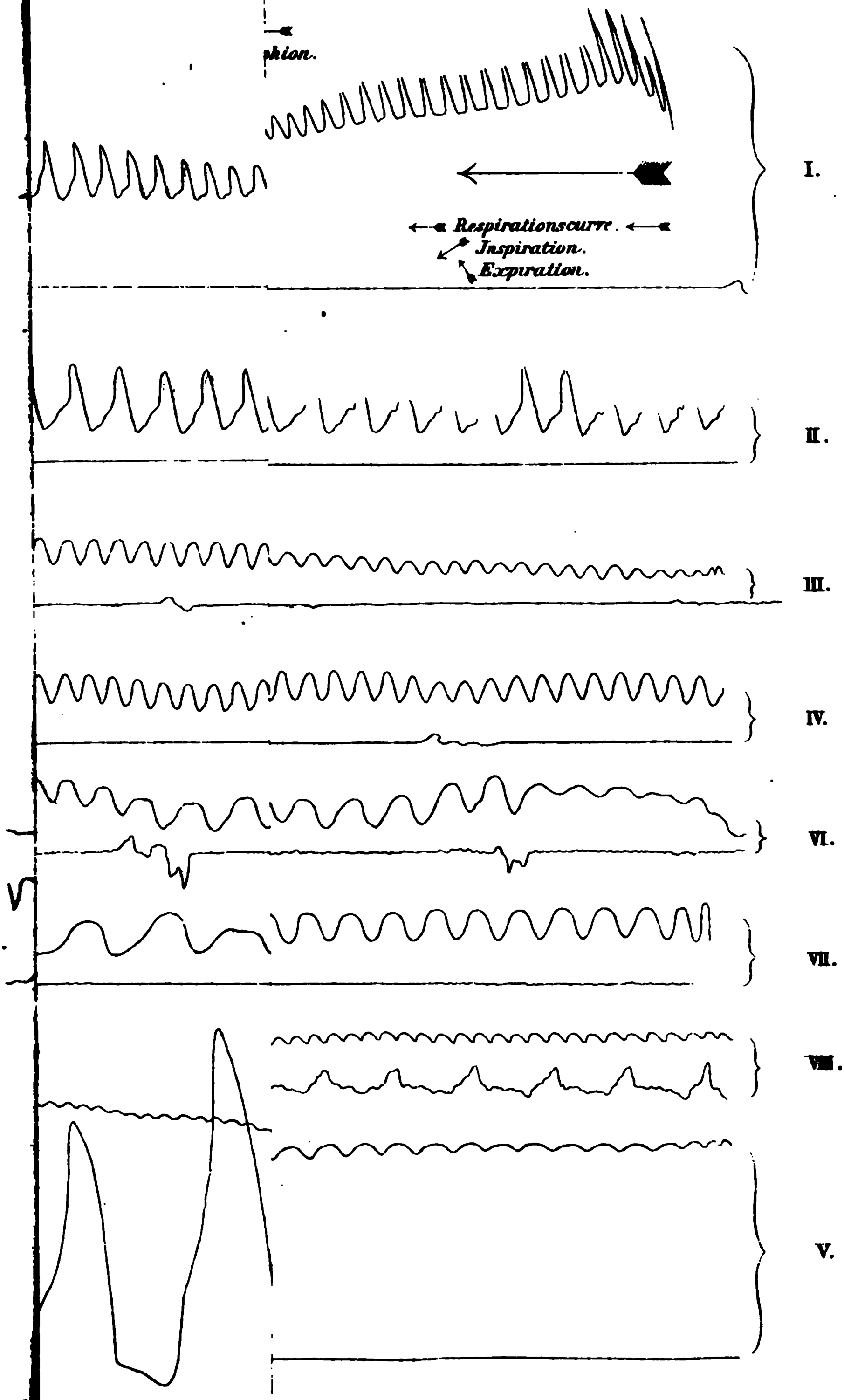
M. Treub ad nat del. Verlag von F.C.W. Vogel in Leipzig. A.J. Wendel



Verlag v F.C.W.Vogel, Leip

lith. Anst. v. J. G. Bach, Leipzig

Tafel VII.



Verlag v. F.C.W.Vogel, Leipzi
lith Anst.v. J.G.Bach, Leipzig

